



KANDIDÁTUSI ÉRTEKEZÉS

A 8-AZAGONÁN-VÁZAS VEGYÜLETEK SZINTÉZISE  
ÉS SZTEREOKÉMIAJA

Írta:

Vedres András

okleveles vegyész

Aspiránsvezető:

Szántay Csaba

akadémikus, műegyetemi tanár

BUDAPEST

1980



" ... a hipotézisben értelmi szerzőjén kívül  
senki sem hisz, a kísérletben mindenki hisz, kivéve  
azt, aki elvégezte " /175/.

# T A R T A L O M

B E V E Z E T É S . . . . .	1
I R O D A L M I    Á T T E K I N T É S . . . . .	3
A 8-AZASZTEROIDOK SZINTÉZISEI . . . . .	4
A 8-AZASZTEROIDOK SZERKEZETÉNEK MEGHATÁROZÁSA . .	13
S A J Á T    M U N K A . . . . .	24
UJ 8-AZASZTEROID SZINTÉZIS . . . . .	24
A sav-báziskatalizis vizsgálata . . . . .	28
Amin-só katalizis . . . . .	31
A cikloaddíció mechanizmusáról . . . . .	36
Sztereoselektivitás . . . . .	40
A 8-AZAGONA-12-ON SZÁRMAZÉKOK TÉRSZERKEZETE . . . .	44
Térszerkezeti viszonyok . . . . .	45
Epimerizálódás . . . . .	50
Gyűrűfelnyílás savak hatására . . . . .	53
Dehidrogénezés . . . . .	61
A <b>B/C</b> gyűrűkapcsolat . . . . .	66
A <u>6</u> ketonok szerkezet-meghatározásának összefoglalása . . . . .	72
Az <u>5</u> keton szerkezet-meghatározásának összefoglalása . . . . .	73
A hiányzó izomerekről . . . . .	77
A 8-AZAGONA-12-ON SZÁRMAZÉKOK REAKCIÓI . . . . .	82
Bázicitás, kvaternerezés . . . . .	82
Az oximok vizsgálata . . . . .	84
A szekunder alkoholok vizsgálata . . . . .	98



K I S É R L E T I   R É S Z . . . . .	117
ÁLTALÁNOS MÓDSZEREK . . . . .	117
Preparálások . . . . .	117
Analizisek . . . . .	117
Spektroszkópikus módszerek és készülékeik . . . . .	118
Kromatográfia . . . . .	119
Felhasznált anyagok . . . . .	121
KINETIKAI ÉS EGYÉB VIZSGÁLATOK . . . . .	122
A cikloaddiciónál az optimális mólarány meghatározása . . . . .	122
A cikloaddíciók félidejének meghatározása . . . . .	123
Ketonok diasztereoizomer aránya . . . . .	123
Az immóniumsó kimutatása . . . . .	123
Ketonok epimerizálása . . . . .	124
Ketonok gyűrűfelnyílása savban . . . . .	125
Ketonok oxidálódási sebessége . . . . .	125
Ketonok bázicitásának meghatározása . . . . .	125
Ketonok kvaternerezése . . . . .	126
Termékarány az oximképzésnél . . . . .	126
Deoximálás . . . . .	127
Oximok vázizomerizációja . . . . .	127
Termékarány a redukciónál . . . . .	128
Az alkoholok acilezésének relativ felezési idői . . . . .	130
Az alkoholok Oppenauer-oxidációja . . . . .	130
8-AZAGONA-12-ONOK . . . . .	131
8-AZAGONÁNOK . . . . .	154
8-AZAGONA-12-ON-SZÁRMAZÉKOK; /OXIMOK/ . . . . .	156
8-AZAGONA-12-OLOK . . . . .	160
8-AZAGONÁN-12-IL-ACETÁTOK . . . . .	164

- III -

UTÓSZÓ . . . . .	167
IRODALOM . . . . .	169
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS . . . . .	181
ÖSSZEFOGLALÁS . . . . .	183
MELLÉKLET /a szintetizált anyagok képletei/	185



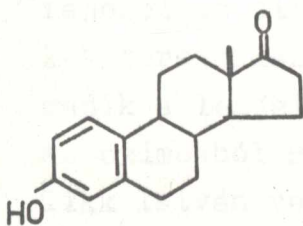
## B E V E Z E T É S

Számos érdekes fiziológiai hatást mutató alkaloid - a solanin, a veratrin stb. - szteroid származék. Ez indíthatta az ötvenes évek elején a vegyészeket arra, hogy a biológiai hatás tanulmányozása végett bázikus szteroidokat szintetizáljanak.

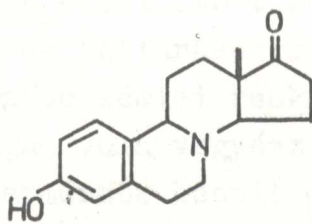
Azokat a vegyületeket, melyek a nitrogénatomot a szterán váz valamely szénatomja helyett tartalmazzák, azaszteroidoknak nevezzük. Az első ilyen /4-aza-származék/ természetes szteroidból állították elő /Bolt, 1938/. Az első azaszteroid totálszintézist Clemo és Mishra /1953/ közölte.

A hatvanas évektől kezdve a szteránok hatásszélességének szűkitése reményében egyre több kutató kezdett foglalkozni az azaszteroidokkal.

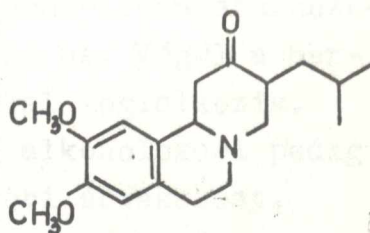
Figyelmünket a 8-azaszteroidok keltették fel sajátos szerkezetük miatt, ugyanis bennük a kinolizidinváz alkotja a B- és C-gyűrűt, így a szteránokon kívül strukturális rokonság áll fenn egyes alkaloidokkal és hozzájuk hasonló farmakonokkal is.



Öszttron



8-azaöszttron



Tetrabenazin

A kinolizidinvázis vegyületek kutatásában elért hazai eredmények és gazdag tapasztalatok kitűnő alapot szolgáltatnak ezen a területen a munkához. Felhasználásuk révén a 8-azagonán származékok előállítására /164/ flexibilis és egyszerű szintézist dolgoztunk ki.

Megismerve vegyületeink kémiai és fizikai karakterét, felderítettük azok pontos térszerkezetét.

A szerves kémiai eredményeink lehetőséget nyújtottak a gyógyszerkémiai kutatáshoz. Bebizonyosodott, hogy az általunk szintetizált 8-azagonán származékok térszerkezetüktől függően mutatják mindkét alapstruktúra - szteránok, illetve kinolizidinek - biológiai hatásait.

A téma közel tíz éve szerepel az EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár kutatási feladatai között. Az idők során egyre nagyobb jelentőségre tett szert: az egyik anyagunk emberen történő kipróbálása folyamatban van.

Jelen dolgozat a kémiai munka legdöntőbb oldalait igyekszik bemutatni. Két fő részből áll. Az első részben található az irodalmi áttekintés, amelyben a 8-azaszteroidok szintézisei és a szerkezetmeghatározások szerepelnek. A saját munka három fejezetre oszlik. Az elsőben ismertetjük az új 8-azaszteroid szintézisünket. A vizsgálatok egy részét Vedresné Kozma Mária vegyészmérnök végezte, az eredményeiből szakdolgozatot készített. A második fejezet az általunk előállított 8-azagona-12-on származékok térszerkezetének feltárását mutatja be. Végül a harmadik a legjellemzőbb kémiai reakciókkal foglalkozik. Az oximokból Balogh Gyula vegyész, az alkoholokból pedig Tikk István vegyészmérnök készít doktori értekezést. A második részben a kísérletek leírása található.



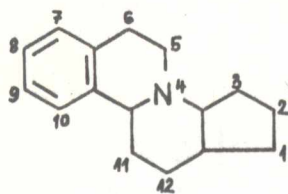
## I R O D A L M I   Á T T E K I N T É S

A következőkben összefoglaljuk a 8-azaszteroidok szerves kémiai vonatkozásu szakirodalmát. Az irodalomjegyzéket 1977 közepén zártuk.

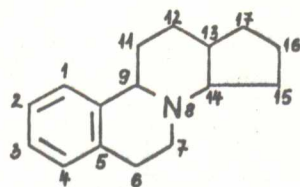
Mindenek-előtt azonban ezen vegyületek elnevezéséről kell néhány szót ejteni. A 8-azaszteroidok szakirodalmi elnevezése is tükrözi a bennük rejlő strukturális ket-tősséget, így a közleményekben kétféle név használatos. A Chemical Abstracts kinolizin-származékként referálja ezeket a vegyületeket. Ilyen névvel királis szénatomokat tartalmazó molekuláknál az izomerek megkülönböztetése nehézkes. Amennyiben a D-gyűrű tagszáma változik, a vázrendszer azonos helye más és más számozást kap. A homológok összevetése hosszadalmas magyarázkodást igényelne.

Ezen a területen működő szerzők jelentős része a szteroid nomenklaturát /128/ használja, a "8-aza" jelző beiktatásával képezik a nevet. A sztereoizomerek jól megkülönböztethetők. A számozás mindig azonos. A képletírás - a szabálynak megfelelően - egyszerűsíthető, ami az áttekinthetőséget könnyűvé teszi. Munkánk bemutatásánál nem nélkülözhetjük az utóbbi elnevezési mód előnyeit, így azt fogjuk használni.

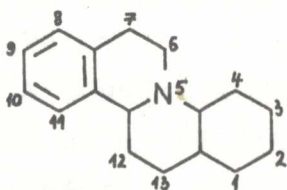
A kétféle számozást, illetve elnevezést a táblázat 11 képletben mutatjuk be. Megjegyezzük, hogy az izomerek térszerkezetének jelölését később /13. old./ mutatjuk be.



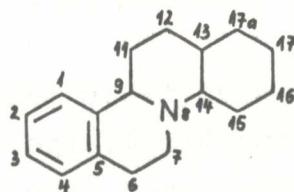
1,2,3,3a,5,6,10b,11,12,12a-  
-dodekahidro-benzo/a/-  
-ciklopenta/f/-kinolizin



8-aza-1,3,5/10/-  
-gonatrien



2,3,4,4a,6,7,11b,12,13,13a-  
-dekahidro-1H-dibenzo/a,f/-  
-kinolizin



8-aza-D-homo-1,3,5/10/-  
-gonatrien

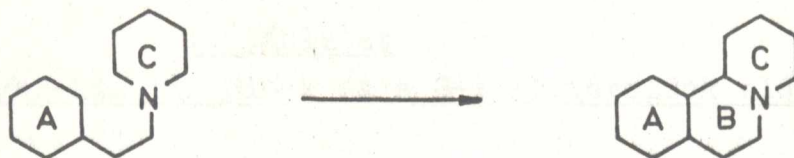
A 8-azaszteroidok kémiájában eddig elért eredményeket két fejezetben foglaltuk össze. Az elsőben a szintéziseket mutatjuk be, a második a térszerkezetmeghatározásokkal foglalkozik.

#### A 8-AZASZTEROIDOK SZINTÉZISEI

A 8-azaszteroidok kémiája a benzo/a/-kinolizinekkel kapcsolatosan felhalmozott ismeretanyagból fejlődött ki. Így szintéziseik azok előállítási módjain alapulnak.

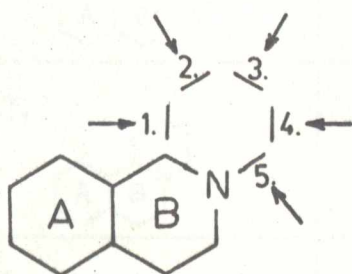
A benzo/a/-kinolizin váz kiépítésére három alapvető megoldás ismert. Az első az A- és C-gyűrűt már tartalmazó származék B-gyűrűt felépítő reakciója /AC+B/. A szép számmal található példák jelentős részénél a gyűrűzáródás a Bischler-Napieralski, míg a többinél a Pictet-Spengler reakció szerint történik.



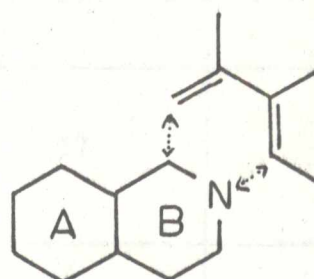


Ez a felépítési elv a 8-azaszteroidok szintézisére is alkalmas.

A második alapvető megoldás, amikor a C-gyűrűt építik ki az A- és B-gyűrűt már magában foglaló származékból /AB+C/. A gyűrűzáródás helyét tekintve háromgyűrűs rendszerekre /benzo/a/-kinolizidinek/ az összes változatot megvalósították, míg a 8-azaszteroidokra a 3. és 5. jelű gyűrűzárást dolgozták ki.



A gyűrűzárás helyei



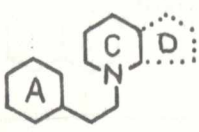
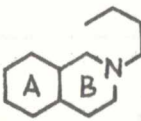
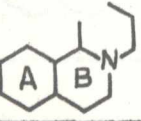
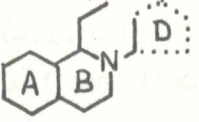
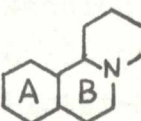
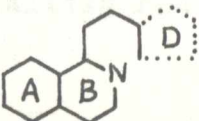
1-4 cikloaddíció

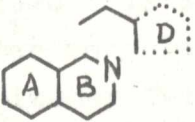
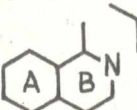
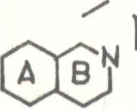
A harmadik alapvető megoldás a C-gyűrű cikloaddícióval történő kiépítése. A 8-azaszteroidok előállítására az 1-4 cikloaddíciós módszert többen felhasználták. A mi szintézisünk is ebbe a csoportba sorolható.

A leírt módszereket az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat

A benzo/a/-kinolizidinek és a 8-azaszteroidok előállítása

I. Felépítési elv: AC+B			
Gyűrűzárás típusa	Reakció	Irodalom	
		benzo/a/-kin.	8-aza
	BN	14-29	2, 3
	PS	30-34	
II. Felépítési elv: AB+C			
1. 	A <sub>N</sub> S <sub>N</sub>	35 36	
2. 	D	37	
3. 	D W O S <sub>N</sub>	38-47 48 49	4-6
4. 	M	50,51	
5. 	Ac S <sub>N</sub> A <sub>N</sub>	52-60 61-63 64,65	7

III. Felépítési elv: cikloaddíció			
Gyűrűzárás típusa	Reakció	Irodalom	
		benzo/a/-kin.	8-aza
	1-4	1, 12, 66-77	8-11
	1-3	78-82	
		83-86	

A<sub>N</sub> = nukleofil addíció

Ac = intramolekuláris acilezés

BN = Bischler-Napieralski reakció

D = Dieckmann kondenzáció

M = Mannich kondenzáció

O = Oxidáció

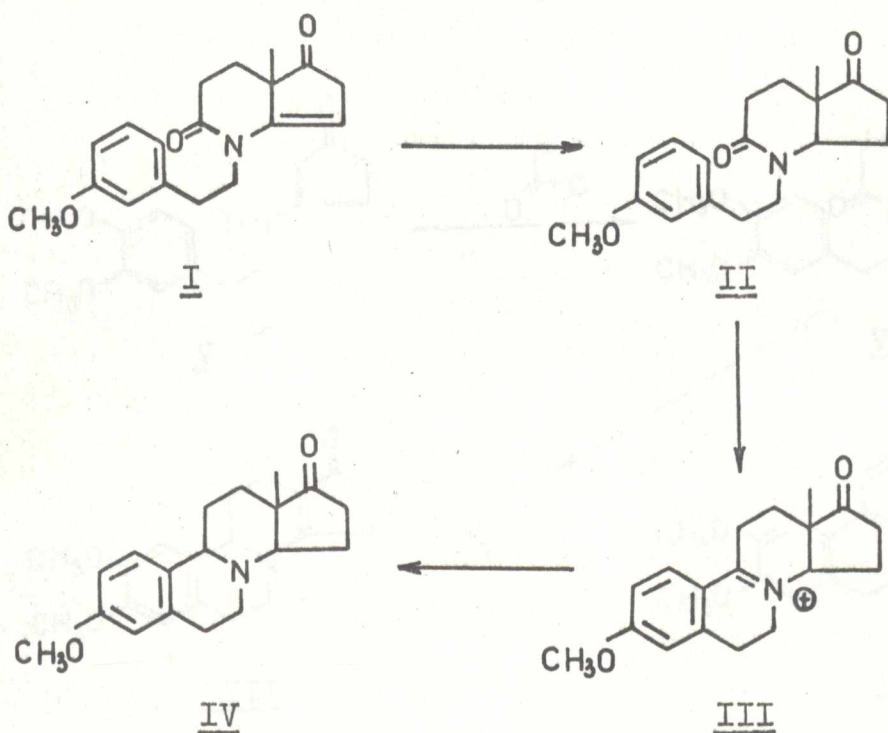
PS = Pictet-Spengler reakció

S<sub>N</sub> = intramolekuláris nukleofil szubsztitúció

W = Wittig reakció

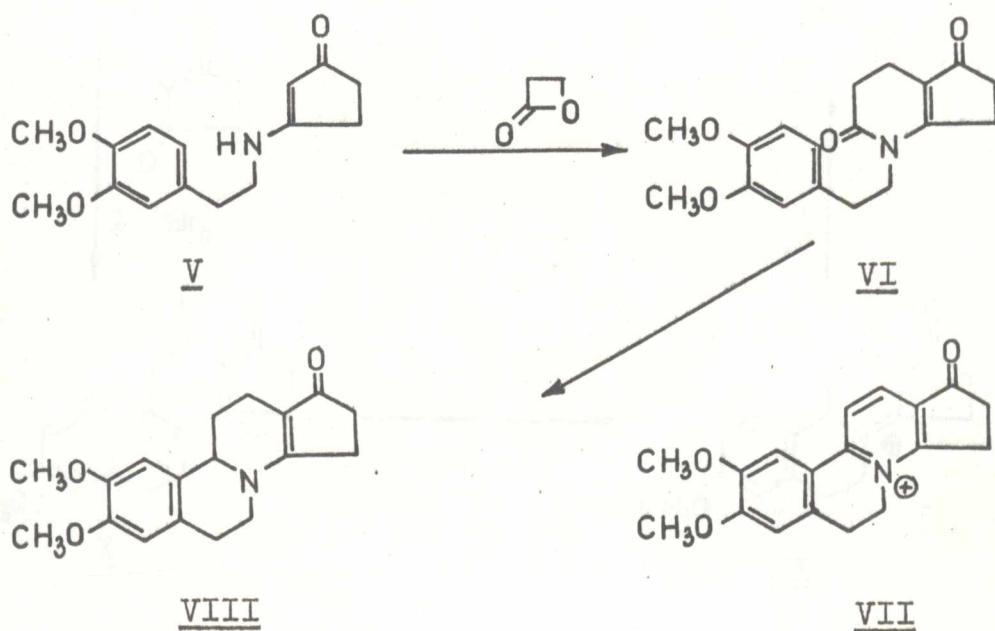


Tekintsük át röviden a 8-azaszteroid szintéziseket. Az első csoportba sorolt felépítési elvvel - a B-gyűrű zárása - szintetizálta Meltzer, Lustgarten, Stanback és Brown /2/ a 8-azaösztront. A szerzők a körülményesen előállítható 2-metil-2- $\beta$ -karboxi-etil/-ciklopentán-1,3-dion és a megfelelő fenil-etil-amin származék kondenzációja révén az I telítetlen laktámot nyerték. Ennek hidrogénezése a II laktámot szolgáltatatta. A redukció során 14-epimer vegyületeket kaptak, melyek közül csak a transz-izomer felelt meg a célnak. Ez utóbbi benzolban foszfor-oxikloriddal kezelve a III kvaterner sóvá alakul.



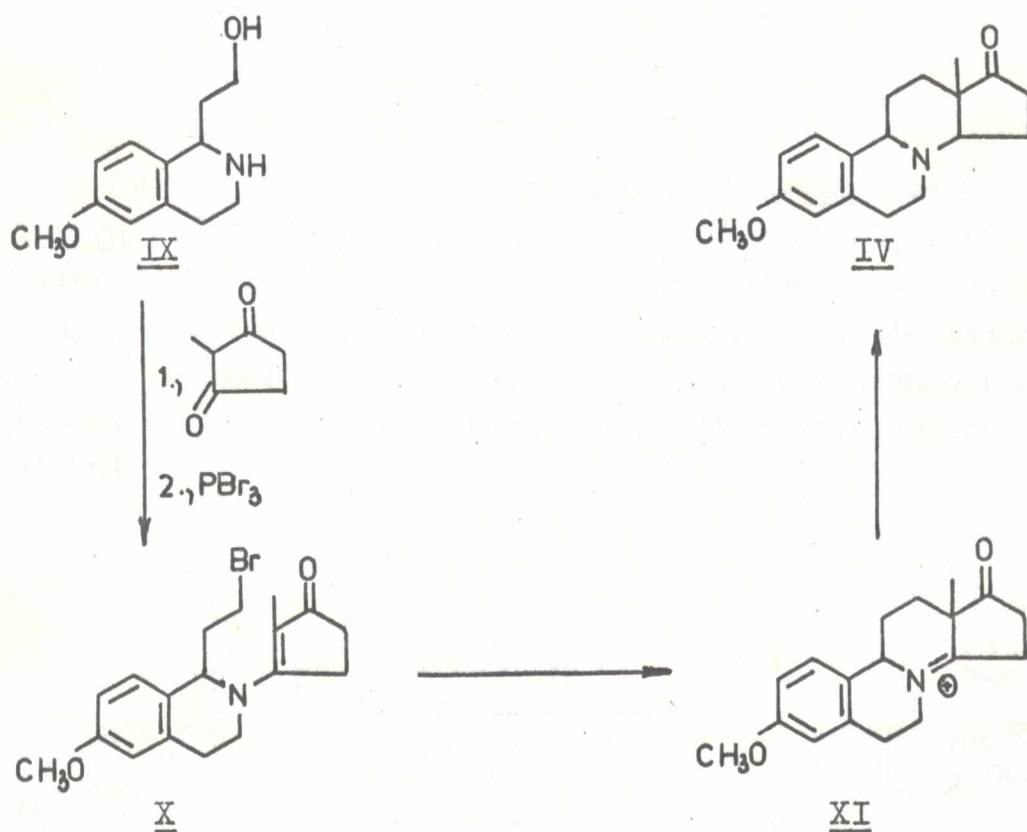
A kapott immonium-sót redukálták. Így a 8-azaösztron-metil-éter /IV/ keletkezett. Ismét diosztereoiszomer elegyet kaptak. A megfelelő konfigurációju vegyület demetilezésével a kívánt végtermékhez jutottak.

A legújabb 8-azaszteroid szintézis szerzői, Lyle és Heavner /3/ ugyanezt az elvet követik, a B-gyűrű bezárása a kulcslépés. A kiindulási anyagot /V/ ciklopentán-1,3-dion és a megfelelő fenil-etil-amin-származék reakciójával nyerik. Ezután az V enamint  $\beta$ -propiolaktonnal reagáltatják. Ez utóbbi szolgáltatja a C-gyűrű hiányzó atomjait. A kapott VI savamidból polifoszforsavval történik a Bischler-Napieralski reakció. Érdekes módon a folyamat diszproporcionálódással jár együtt, a VII kinolizinium-só és a VIII enamino-keton egymás mellett keletkezik.



Ezek után a második csoportba sorolható szintézisek következnek, ahol a C-gyűrű zárása a kulcslépés. Mint már említettük, a lehetséges változatokból kettőt a 8-azaszteroidoknál is alkalmaztak.

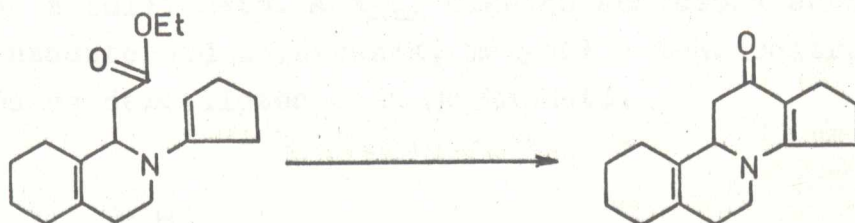
Ide tartoznak /3. típus/ a Meyers-féle 8-azaösztron szintézisek /4, 5/. Csak az egyszerűbbet /5/ ismer-  
tetjük. A IX alkoholt először 2-metil-ciklopentán-1,3-  
-dionnal kondenzálják, majd a hidroxilcsoportot bróm-  
atomra cserélik ki. A kulcslépés a kapott X brómvegyü-  
let intramolekuláris alkilezése, aminek következtében  
XI immónium-só keletkezik.



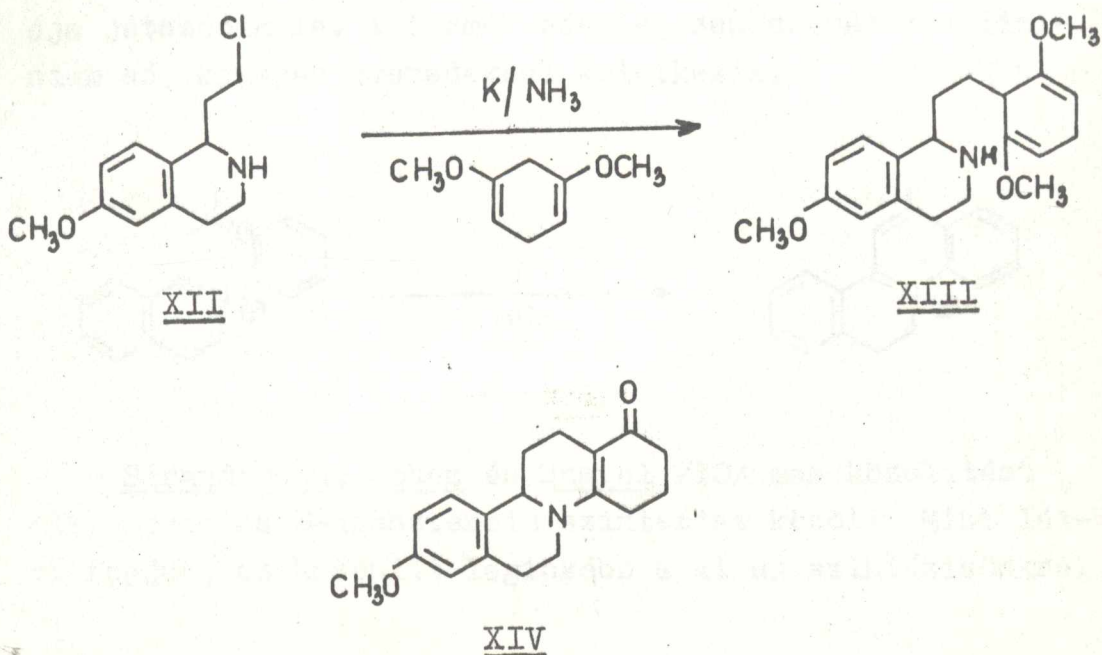
Az alkilezés után kromatográfiával különítik el a meg-  
felelő XI izomert. Ennek hidrogénezése közel 1 : 1  
arányban szolgáltatja a 8-azaösztron-metil-éter /IV/  
14-epimerjeit. Szétválasztás és demetilezés után jut-  
nak el a végtermékhez.



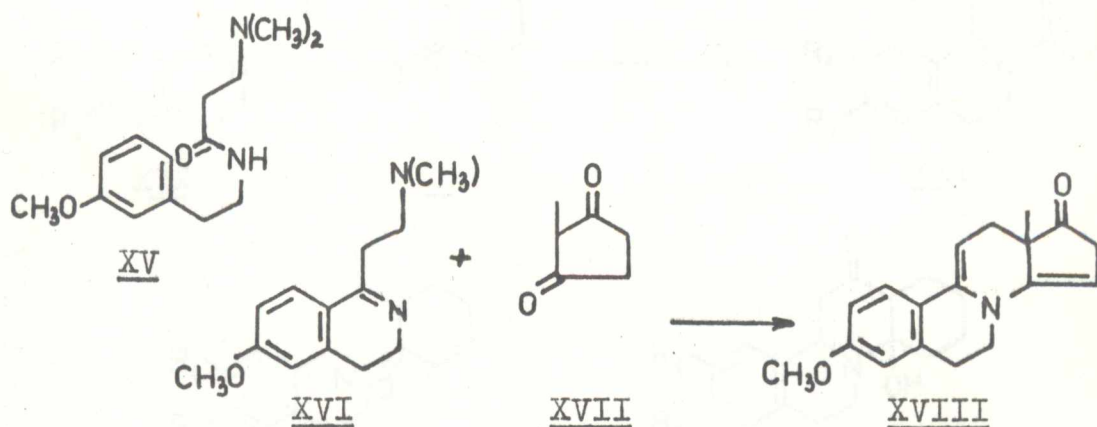
Hasonló típusu /4/ gyűrűzáródás a lényege a Sobotka-Sikorska-féle /6/ szintézisnek is:



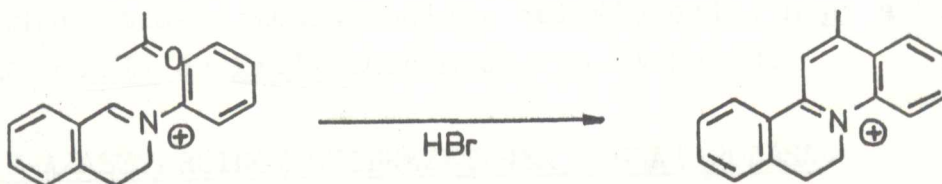
Az 5.-jelű gyűrűzárás a kulcslépés Nelson és Tamura /7/ eljárásánál. A megfelelő alkoholból tionil-kloriddal elkészítik a XII klórvegyületet. Ezt folyékony ammóniában 1,4-dihidro-2,6-dimetoxi-benzol-kálium sójával reagáltatják. A XIII bisz-enol-éter gyenge hozammal képződik, mely savban főzve XIV azaszteroiddá alakul.



Az 1-4 cikloaddíció révén épül ki a 8-azaszteroid váz a Clarkson /8/ által kidolgozott szintézisben. Itt a dién partner a XVI dihidro-izokinolin, amely a XV savamidból könnyen előállítható. A XVII diketon addíciója során a XVIII azaszteroid keletkezik, melyből a 8-azaösztron telítés és demetilézés után megkapható.

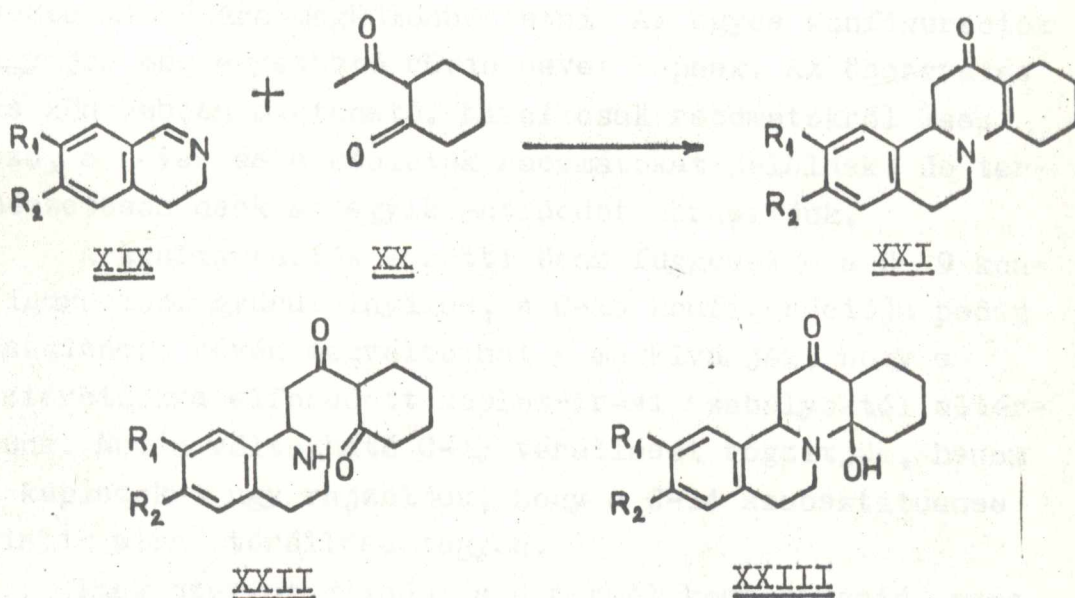


Salsmans és Van Binst /9/ által publikált módszer-nél valamilyen egyszerű keton /pl. acetone/ cikloaddíciója játszódik le. A termék részlegesen aromás kinolizini-nium só, közepes nyeredékkel keletkezik.



Strandtmann, Cohen és Shavel /10/ más közelítésű cikloaddíciós 8-azaszteroid szintézist közölt. Mint lát-ni fogjuk, ez hasonlít leginkább a mi új szintézisünkre.

A szerzők a 3,4-dihidro-izokinolin XIX és dien komponensként XX  $\beta$ -diketon alkoholos oldatát három napon keresztül forralják. A termék XXI hűtés hatására ki-kristályosodik.



Akhrem és munkatársai /11/ részletesen tanulmányozták ezt a cikloaddíciót. Adatokkal szolgáltak a reakció mechanizmusára vonatkozólag. Feltételezik, hogy a reakció a XXII és XXIII intermediereken át halad.

#### A 8-AZASZTEROIDOK SZERKEZETÉNEK MEGHATÁROZÁSA

Tanulságos áttekinteni a szerkezetmeghatározással foglalkozó munkákat is. Mint látni fogjuk, a különféle spektroszkópiai szabályok gépies alkalmazása tévutra vezetett. Végül is körültekintő munkával, az összes számbajöhető módszer alkalmazásával derítették fel a vegyületek szerkezetét.



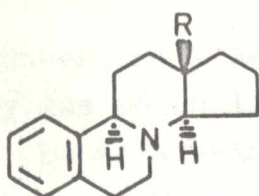
Mindenek-előtt röviden bemutatjuk a lehetséges térszerkezeteket. Az előzőekben szerepelt 8-azaszteroidok a vázban három királis szénatomot /C-9, C-13 és C-14/ tartalmaznak. Ebből következik, hogy négyféle konfigurációban fordulhatnak elő. Célszerűnek tartjuk ezeket a yohimbin alkaloidoknál alkalmazott /114/ elnevezés mintájára megkülönböztetni. Az egyes konfigurációk így jól megjegyezhető rövid nevet kapnak. Az összevetés is könnyebben megtehető. Mivel csak racémátokról lesz szó, a nevek és a képletek racémátokat jelölnek, de természetesen csak az egyik antipódot ábrázoljuk.

A konfigurációk közötti összefüggések - a C-9 konfigurációja gyűrűfelnyílás, a C-13 konfigurációja pedig enolizáció révén megváltozhat - megkívánják, hogy a szteroidokra elfogadott képlet-írási szabályoktól eltérjünk. Nem a változható C-13 térállását rögzítjük, hanem a képleteket úgy rajzoljuk, hogy a C-14 szubsztituense mindig alfa térállású legyen.

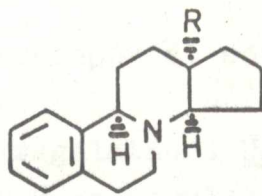
Ezek szerint kiindulás a normál konfiguráció, azaz a  $\pm 8\text{-aza-1,3,5/10/-gonatrién}$  /R=H/ illetve a  $\pm 8\text{-aza-1,3,5/10/-ösztratrién}$  /R=CH<sub>3</sub>/ váz. Ennek 9-epimerje a pszeudo konfiguráció, azaz a  $\pm 8\text{-aza-9}\beta\text{-gona-1,3,5/10/-trién}$  /R=H/ illetve a megfelelő ösztratrién. A normál 13-epimerje az allo konfiguráció, azaz a  $\pm 8\text{-aza-13}\alpha\text{-gona-1,3,5/10/-trién}$  /R=H/ illetve a megfelelő ösztratrién. Az allonak viszont 9-epimerje az epiallo konfiguráció, azaz a  $\pm 8\text{-aza-9}\beta\text{-13}\alpha\text{-gona-1,3,5/10/-trién}$  /R=H/ illetve a megfelelő ösztratrién.

A normál és pszeudo konfigurációban a C/D gyűrűkapcsolat transz, míg a másik kettőben cisz. A H-9\* a normál és allo esetén a H-14-hez viszonyítva szűn, míg a pszeudo és epiallo konfigurációban anti állású.

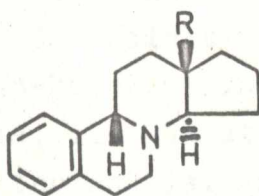
\*Azonos számú szénatom hidrogénjeinek jelölése a továbbiakban.



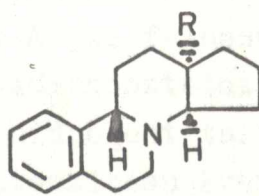
normál



allo



pszeudo



epiallo

Mivel a 8-azaszteroid váz a természetben nem fordul elő, így nincs lehetőség ismert szerkezetű anyagokkal való szoros összevetésre. A szerkezet meghatározása - többek között - spektroszkópiai információk révén történhet. Megkönnyítik a dolgot a hasonló strukturáknál - a hidró nitrogénatomot tartalmazó rendszereknél - rendelkezésre álló módszerek /101/, nevezetesen Bohlmann /98/ és Wenkert /99/ infravörös, Uskokovič /100/ PMR-spektroszkópiai meghatározásai. Ezek a kinolizidin váz illeszkedésének, esetünkben a B/C anellációnak a megállapítására alkalmasak.

A gyűrűanelláció és az IR-spektrum közötti összefüggést először Wenkert /99/ ismerte fel, majd később Bohlmann /98/ általánosította. Transz-kapcsolat esetén a szimmetrikus C-H vegyértékrezgés alacsony hullámszámu oldalán /2820-2700  $\text{cm}^{-1}$ / - oldatban vizsgálva - kis vagy közepes intenzitású sávok jelennek meg. Ezek az ún. Bohlmann-sávok cisz-kinolizidineknél hiányoznak, továbbá



eltűnnek, ha a N-atom magános elektronpárját sóképzéssel vagy más módon igénybe vesszük.

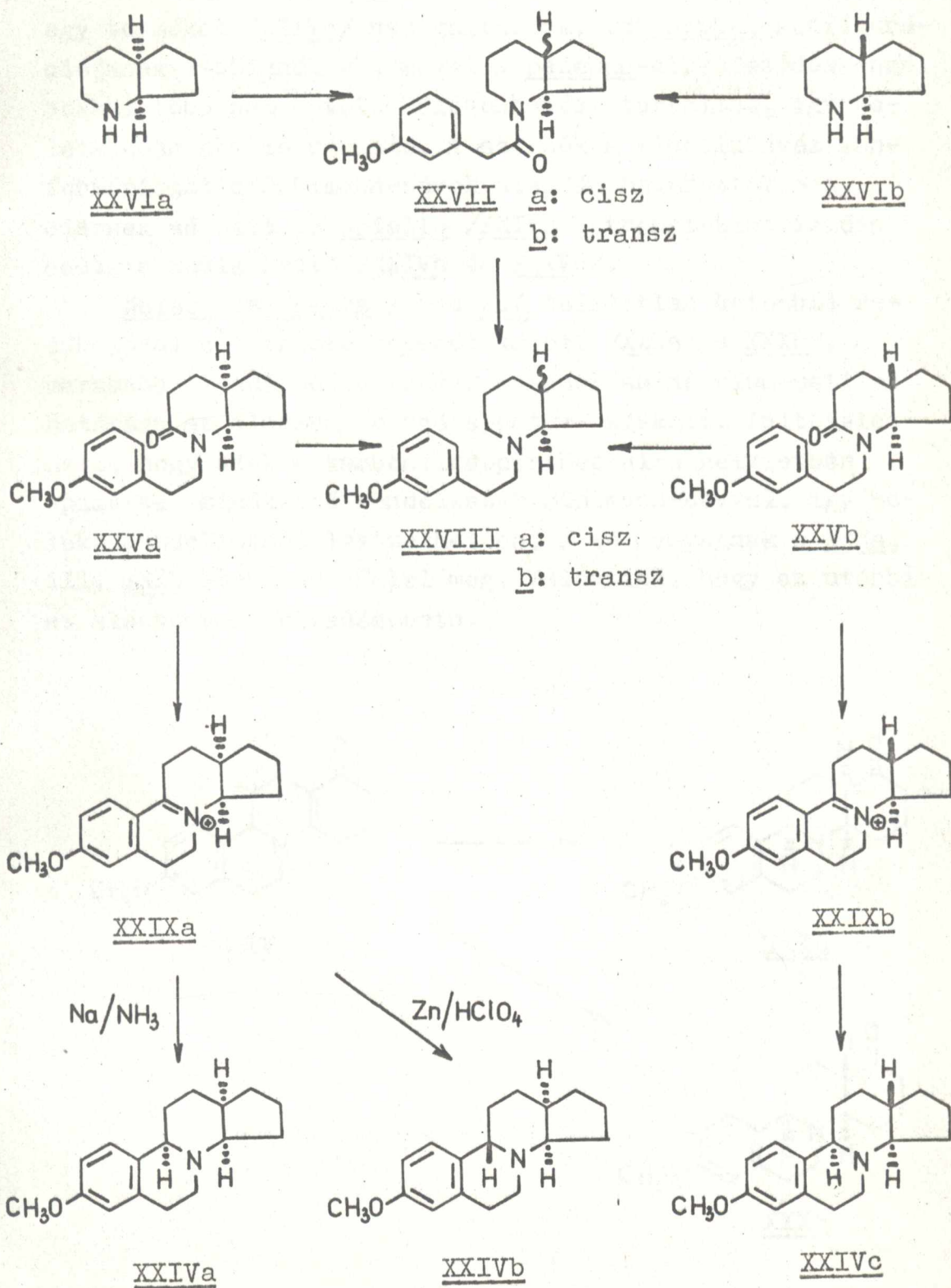
Benzo/a/-kinolizidinek PMR-vizsgálatából Uskoković és mások /100/ megállapították, hogy az anguláris hidrogénatom magja a transz konformer esetén magasabb  $\delta$  3,8 alatt/, míg cisz konformációknál alacsonyabb  $\delta$  3,8 felett/ térerőnél rezonál. A jel felhasadásából cisz-kinolizidin esetén meg lehet különböztetni az axiális, ill. ekvatoriális anguláris hidrogént tartalmazó konformert is. Az előző 1:1:1:1 intenzitású kvartett, míg a másik 1:2:1 triplet formájú rezonancia jellel rendelkezik.

A fentiek előrebecsátása után vegyük sorra a 8-azaszteroidok szerkezet-analízisével foglalkozó munkákat.

Az első 8-azaszteroid szintézis szerzői /Brown-Meltzer és munkatársaik, Warner-Lambert Kutató Intézet/ éveken át foglalkoztak a szerkezet-meghatározással. Először a XXIV izomer azaszteroidok térszerkezetét derítették fel /102/. A C/D gyűrűanellációt leírt vegyületekkel való összevetés révén állapították meg. A szintézis során XXVa és XXVb laktámot nyerték, melyeket XXVIa és XXVIb ismert szerkezetű ciklopentano-piperidin származékokkal XXVIIa és XXVIIb savamidok, valamint XXVIIIa és XXVIIIb aminokon keresztül azonosították.

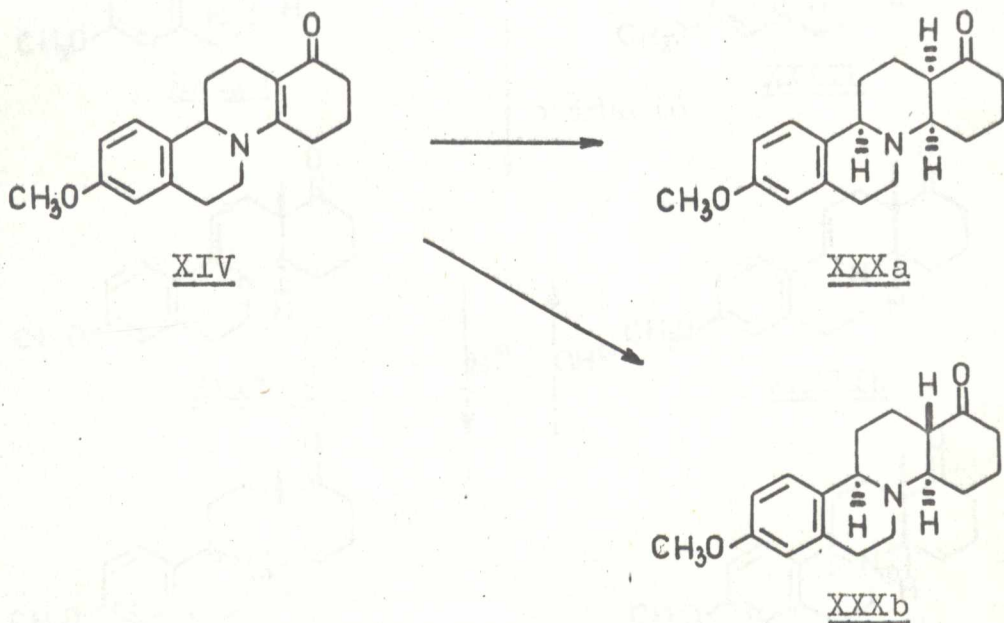
Az anguláris /C-9/ hidrogénatom a XXIX immóniumsók redukciója révén épült ki. A C-9 konfigurációját a különbözőképpen kivitelezett redukciók arányából és a molekulamodellek tanulmányozásából vezették le. Tapasztalatok szerint a Na/folyékony ammónia rendszer a stabilabb anyagot, míg a Zn/HClO<sub>4</sub> redukció főtermékként a kevésbé stabilt adja. Molekulamodellek alapján a cisz sorban az allo stabilabb az epiallo-konfigurációnál; ezek szerint a XXIVa-nak az előző, míg a XXIVb-nek az utóbbi szerkezet felel meg.





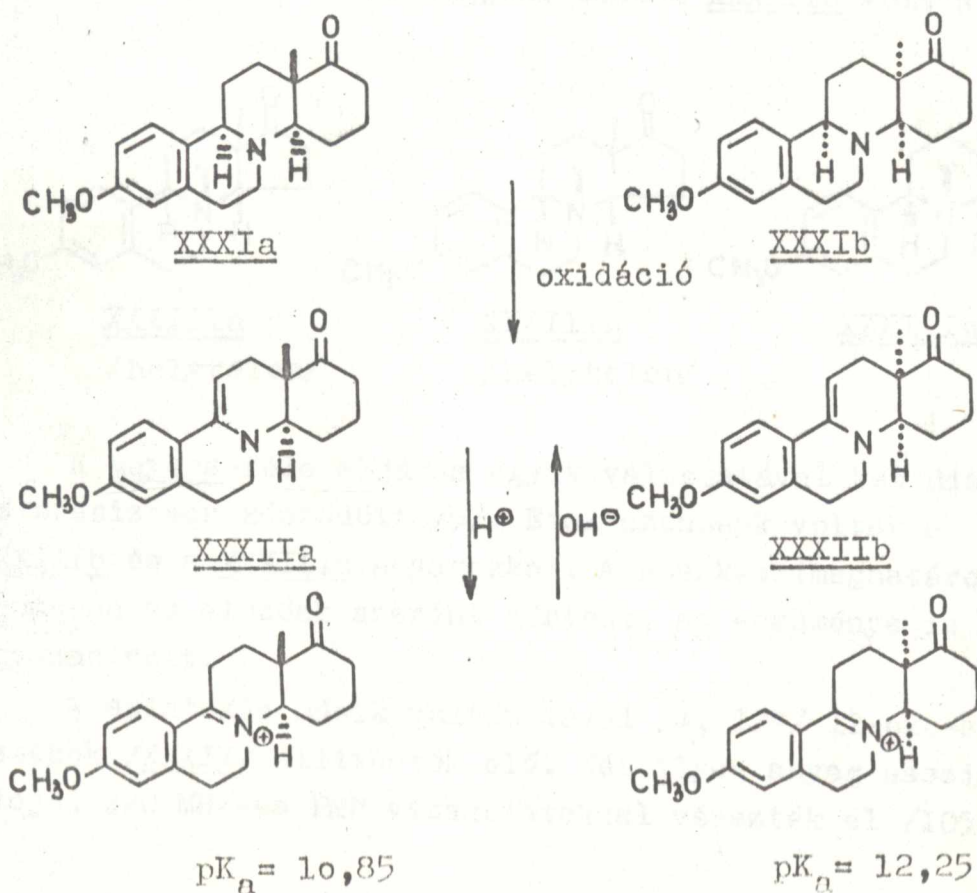
A transz-só /XXIXb/ különféle redukciói mindig csak egy terméket /XXIVc/ szolgáltatottak. Ezt normál-konfigurációjunak asszignálták, mivel a pseudo-elrendeződés ennél sokkal több nem kötött kölcsönhatást tartalmaz, így keletkezése nem is várható. A szerzők a kinolizinváz konformációját a Bohlmann-sávok alapján határozták meg, cisznek adódott az epiallo /XXIVb/, transz-kinolizidin pedig a másik kettő /XXIVa és XXIVc/.

Nelson és Tamura /7/ a XIV telítetlen ketonból redukcióval két izomer anyagot kapott /XXXa és XXXb/. A magasabb olvadáspontu izomer metanolban nátrium-metilát hatására az alacsony olvadáspontuvá alakult. Feltételezhető, hogy ezek a karbonilcsoporthoz alfa helyzetben epimerek. Mindkettő rendelkezik Bohlmann-sávval, így molekulamodellekből levezethetően, a két anyagnak a XXXa, ill. XXXb struktúra felel meg. Valószínű, hogy az utóbbi az alacsonyabb olvadáspontu.





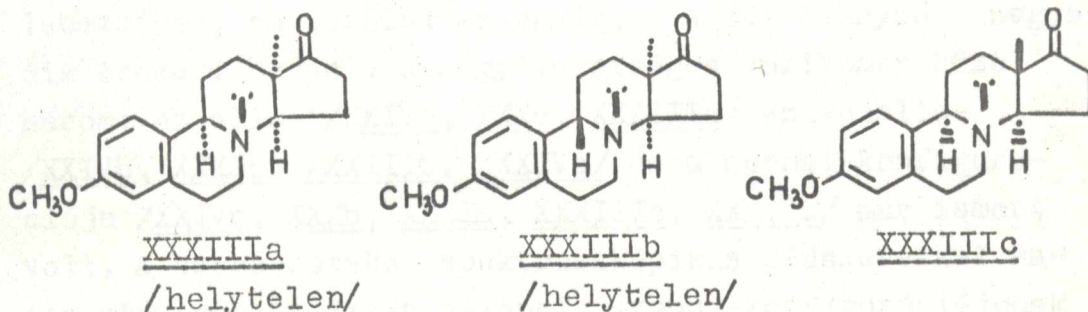
Clerkson /8/ eljárása szintén két diasztereoizomer ketont /XXXIa és XXXIb/ szolgáltatott, melyekből a mercuri-acetátos oxidáció különböző enaminokat /XXXIIa és XXXIIb/ adott. Ebből arra következtetett a szerző, hogy a kiindulási ketonok a 14. sz. szénatomon epimerek, a két anyag a C/D gyűrűk illeszkedésében különbözik egymástól. A XXXII vegyületek bázicitásából döntötte el a kérdéses anellációt. Az erősebb bázis az, melyben a C/D anelláció  $\Delta^8$ -szerkezetet stabilizálja a  $\Delta^{9,11}$ -el szemben. Analógiák alapján a XXXIIa-ban a kettőskötés mindkét pozícióban egyformán elhelyezkedhet, míg a cisz vegyület esetén a  $\Delta^8$ -struktúra kedvezményezett. Mivel a XXXIIb enamin a bázikusabb, ezért a cisz illeszkedés felel meg neki.





A későbbiekben a Brown-Meltzer kutatócsoport újabb származékok szerkezetanalízisét végezte el /103/. A XXXIII ketonból három izomert különitettek el a lehetséges négyből. A szerkezet-hozzárendelést spektroszkópikus módszerekkel végezték el. A kinolizinváz illeszkedését a Bohlmann-sávokból és az Uskokovič-szabály alkalmazása révén állapították meg.

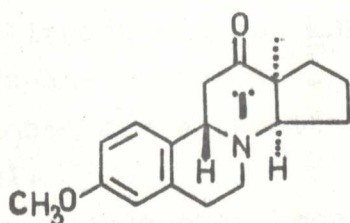
A C-13 metilcsoport térállását a Bhacca-Williams módszerrel /104/ határozták meg. Ennek a lényege, hogy a karbonilcsoporthoz kötött metilcsoport hidrogénjeinek mágneses-rezonancia jele a magasabb térerő felé tolódik el kloroformról benzolra váltva az oldószert, ha a metilcsoport axiális állású. A három XXXIII izomer mért adatai alapján az a-izomerben az anguláris metilcsoport ekvatoriális, a többiben axiális. A levezetett szerkezetek közül, mint később látni fogjuk, csak a XXXIIIc volt a helyes.



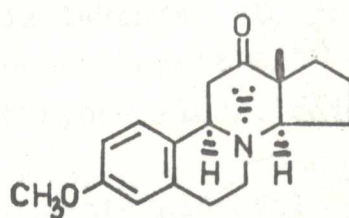
A Meyers-féle eljárás egyik változatával két diastereoizomer képződött /5/. Ezek azonosak voltak a XXXIIIb és a XXXIIIc anyagokkal. A szerkezetmeghatározás pontosan az előzőek szerint történt, az eredménye is ugyanaz volt.

A szintézis másik változatával /4, 129/ 12-oxo-származékok /XXXIV/ állíthatók elő. Két ilyen anyag asszignációját 220 MHz-es PMR vizsgálatokkal végezték el /105/,

mikoris elsőrendű spektrumokat kaptak. Mégis csupán a paraméterekből levezetett szerkezetek C/D gyűrűanellációja helyes.

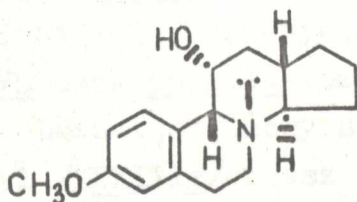


XXXIVa  
/helytelen/

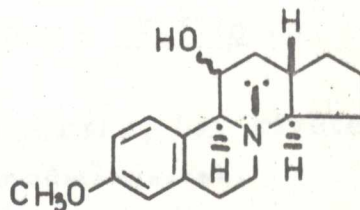


XXXIVb  
/helytelen/

A Brown-Meltzer kutatócsoport a 11-hidroxi származékokkal is foglalkozott /106/. Ekkor érdekes eset állt elő: három izomer alkoholt kaptak, melyek mindegyike C/D transz-anellált volt. Ez csak abban az esetben lehetséges, ha közülük az egyik, a még hiányzó negyedik izomer. Ugyanis a négy lehetséges vázizomer közül három: az allo- /XXIVa, XXXa, XXXIIIIa/ az epiallo- /XXIVb, XXXIb, XXXIIIIb, XXXIVa/ és a normál-konfigurációju /XXIVc, XXXb, XXXIa, XXXIIIIc, XXXIVb/ már ismert volt. A szerkezeteket spektroszkópikus módszerekkel határozták meg. A XXXVa alkohol pseudo-konfigurációjának bizonyult.



XXXVa



XXXV b: béta-OH  
c: alfa-OH



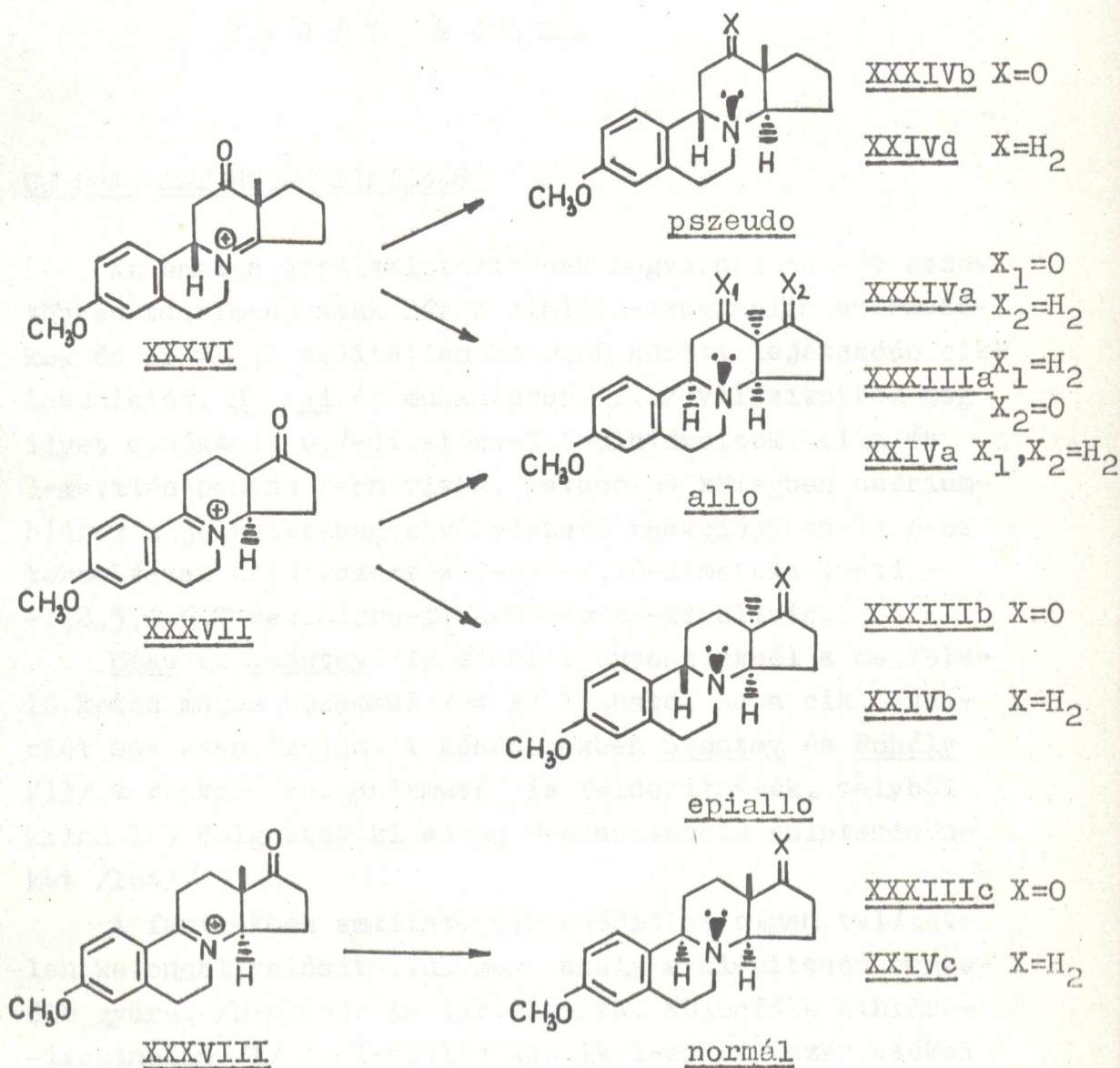
A 8-azaszteroidok szerkezetéről kialakult kép ellentmondásossá vált. A közlemények szerint a normál-konfigurációban egyszerre létezik mind a transz-, mind a cisz-kinolizin struktúra. Ebből még a termodinamikai stabilitásra meglepő következtetést is levontak /107/. A cisz-sorba tartozó származékokra meghatározott B/C anelláció sem egyezett az első közleményben /102/ írottakkal.

A tévedéseket korrigálták. A 8-azaszteroidokkal foglalkozó két nagy kutatócsoport, a Brown vezette Warner-Lambert Kutató Intézet, valamint Meyers és társai /New Orleans-i Egyetem/ közös dolgozatukban /108/ a lehetséges izomerek /12- és 17-deoxo-, valamint keton-származék/ együtt szerepelnek. Különböző enaminok /XXXV, XXXVII és XXXVIII/ telítése révén keletkeznek a három királis szénatomot tartalmazó anyagok.

A XXXIVb és XXXIIIc térszerkezetét röntgendiffrakciós módszerrel /109/ határozták meg. Bebizonyosodott, hogy hibás asszignáció miatt tekintették a XXXIVb-ketont a normál-konfiguráció B/C cisz-konformerjének. A XXXIVb-keton pseudo-konfigurációju. Benne a C-13 metil és a C-9 hidrogénatom azonos térfélen van - a XXXVI enaminban ugyanzintén - így a XXXIVa, XXXIIIa és XXIVa ketonokban is ugyanugy helyezkedik el. Tehát az utóbbiak allo-konfigurációjuak. A XXXIIIc röntgendiffrakciós vizsgálat alapján normál-konfigurációju. A két röntgen-analízis további következménye, hogy a maradék; a XXXIIIb és XXIVb csak epiallo-vázis lehet.

Láthatjuk, hogy a korábbi vizsgálatok, egy kivételével /XXXIIIc/ rossz szerkezetet eredményeztek.





A helyes asszignáció értelmében a C-gyűrűre vonatkoztatva C-13 anguláris metilcsoport a XXXIVa, XXXIIIa, valamint XXIVa vegyületekben ekvatoriális, míg a többiben axiális. Megállapítható, hogy itt a Bhacca-Williams-féle korreláció nem érvényes. Emiatt cserélték fel a korábbi közleményekben a két C/D cisz-izomert.

## S A J Á T M U N K A

### UJ 8-AZASZTEROID SZINTÉZIS

Az emetin totálszintézisének megvalósításától kezdve többen tanulmányozták már a dihidro-izokinolin származékok és az  $\alpha$ ,  $\beta$  telítetlen ketonok között lejátszódó cikloaddíciót. Brossi és munkatársai /12/ valósítottak meg ilyet elsőként; 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin és 3-metilén-pentán-2-on vizes, metanolos közegben nátrium-hidroxid jelenlétében kivitelezett reakciójában 14 %-os termeléssel keletkezett a 2-oxo-9,10-dimetoxi-3-etil-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/-kinolizin.

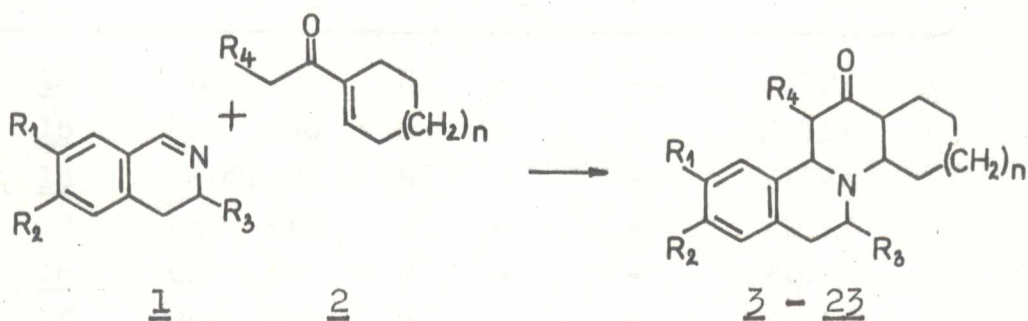
Beke és Szántay /1/ szerint ugyanezekből a megfelelő keton magas hozammal /84 %/ kapható, ha a cikloaddíciót sav katalizálja. A későbbiekben Szántay és Rohály /13/ a reakció mechanizmusát is felderítették, melyből kiindulva dolgoztuk ki az új 8-azaszteroid szintézisünket /164//172/.

A fentiekben említett cikloaddíciót olyan telítetlen ketonnal valósítottuk meg, amely a kiépitendő negyedik gyűrűt /D-gyűrű/ is tartalmazza. Különféle dihidro-izokinolin /1/ és 1-acil-cikloalk-1-én /2/ származékok cikloaddíciójával 2 - 23 azaszteroidokhoz jutottunk. Evvel a szintézissel 12 helyzetben karbonilcsoportot tartalmazó nor-származékok, tehát 8-azagonánok állíthatók elő. A váz D-gyűrűje öt-, hat-, illetve héttagu lehet, attól függően, hogy milyen 2 ketonból indultunk ki. A 11 sz. szénatomon lévő  $R_4$  helyettesítő hidrogénatom vagy metilcsoport. Az 1 származék szolgáltatja az azaszteroid-váz nitrogénatomját, valamint az A- és a B-gyűrűjét. A rajtuk lévő szubsztituenseket / $R_1$ ,  $R_2$  és  $R_3$ /



az 1 izokinolin szintetizálhatósága - pl. a Bischler-Napieralski reakció korlátai /87/ - határozzák meg.

A kiindulási anyagainkat a 2., míg a szintetizált új 8-aza-1,3,5/10/-gonatrien származékokat a 3. táblázat tartalmazza.



Mint láttuk, a tervezett cikloaddícióhoz kiinduló anyagként a dihidro-izokinolin származékok mellett - melyeket a megfelelő fenil-alkil-aminból Bischler-Napieralski /87/ reakcióval állítottunk elő, 1-acil-cikloalkének is szükségesek. Ezeket a megfelelő cikloalkén acilezése révén nyertük /88/.

Nehézséget jelent, hogy Friedel-Crafts acilezéskor a kívánt vegyület mellett 1-acil-3-klór-cikloalkén származék is keletkezik. A nyers terméket dehidrohalogénezni kell. Az eliminációhoz leginkább alkáli-karbonátokat /89/ vagy dietil-anilint /90/ használnak.

Az 1-acetil-ciklopentén /2a/ előállítására Jones és Taylor /91/ a Friedel-Crafts reakció Perrier-féle módosítását alkalmazták. A nyers terméket vizmentes nátrium-karbonátról desztillálták. Mi is így készítettük a 2a-t és ennek analógiájára a 2d-telítetlen ketont.



2. táblázat

Kiindulási anyagok

jel	s z u b s z t i t u e n s					irodalom
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	
<u>1a</u>	H	H	H	-	-	/150/
<u>1b</u>	MeO	MeO	H	-	-	/151/
<u>1c</u>	-OCH <sub>2</sub> O-		H	-	-	/152/
<u>1d</u>	EtO	EtO	H	-	-	/153/
<u>1e</u>	OH	OH	H	-	-	/153/
<u>1f</u>	nBuO	MeO	H	-	-	/154/
<u>1g</u>	OH	MeO	H	-	-	/153/
<u>1h</u>	H	MeO	H	-	-	/155/
<u>1i</u>	H	H	Me	-	-	/156/
<u>1j</u>	MeO	MeO	Me	-	-	/157/
<u>2a</u>	-	-	-	H	0	/91/
<u>2b</u>	-	-	-	H	1	/94/
<u>2c</u>	-	-	-	H	2	/130/
<u>2d</u>	-	-	-	Me	0	/94/

A ciklohexén hasonlóan végzett acetilezése, majd a nyers termék nátrium-karbonátos kezelése után a desztillátumban klór még kimutatható /92/. Az ilyen, szennyezett anyag állás következtében hamar sötét színűvé válik.

Több szerző próbálkozott olyan acilezési módszert keresni, amely során a C=C kötés sósav addíciója nem következik be. A ciklohexén ecetsavanhidriddel cink-klorid jelenlétében történő reakciója is magas klór tartalmu ketont eredményezett /93/.

3. táblázat

Uj 8-azonán származékok\* /172/

jel	s z u b s z t i t u e n s					kiindulás	
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	<u>1</u>	<u>2</u>
<u>3</u>	H	H	H	H	0	<u>a</u>	<u>a</u>
<u>4</u>	H	H	H	H	1	<u>a</u>	<u>b</u>
<u>5</u>	MeO	MeO	H	H	0	<u>b</u>	<u>a</u>
<u>6</u>	MeO	MeO	H	H	1	<u>b</u>	<u>b</u>
<u>7</u>	MeO	MeO	H	H	2	<u>b</u>	<u>c</u>
<u>8</u>	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	0	<u>c</u>	<u>a</u>
<u>9</u>	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	1	<u>c</u>	<u>b</u>
<u>10</u>	-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	2	<u>c</u>	<u>c</u>
<u>11</u>	EtO	EtO	H	H	0	<u>d</u>	<u>a</u>
<u>12</u>	EtO	EtO	H	H	1	<u>d</u>	<u>b</u>
<u>13</u>	OH	OH	H	H	0	<u>e</u>	<u>a</u>
<u>14</u>	nBuO	MeO	H	H	1	<u>f</u>	<u>b</u>
<u>15</u>	OH	MeO	H	H	0	<u>g</u>	<u>a</u>
<u>16</u>	H	MeO	H	H	1	<u>h</u>	<u>b</u>
<u>17</u>	MeO	MeO	H	Me	0	<u>b</u>	<u>d</u>
<u>18</u>	-OCH <sub>2</sub> O-		H	Me	0	<u>c</u>	<u>d</u>
<u>19</u>	H	H	Me	H	0	<u>i</u>	<u>a</u>
<u>20</u>	H	H	Me	H	1	<u>i</u>	<u>b</u>
<u>21</u>	MeO	MeO	Me	H	0	<u>i</u>	<u>a</u>
<u>22</u>	MeO	MeO	Me	H	1	<u>i</u>	<u>b</u>
<u>23</u>	H	H	Me	Me	0	<u>i</u>	<u>d</u>

\* A képleteket lásd a mellékletben hátul.

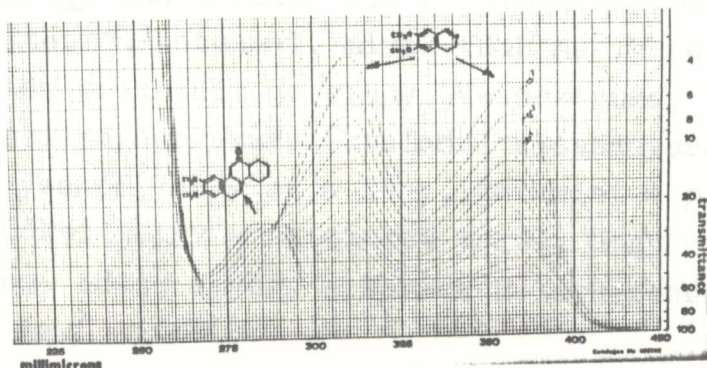
Dev /94/ az acetilezést polifoszforsavban ecetsavval végezte, és így 50-60 %-os termeléssel tiszta 1-acetil-ciklohexént /2b/ kapott. A 2b-ketont ezzel az eljárással készítettük.

Az 1-acetil-cikloheptént /2c/ is a Jones-Taylor-féle recept alapján állítottuk elő. Többszöri frakcionált desztillálással tudtunk csak megfelelő minőségű anyagot nyerni.

#### A sav- báziskatalízis vizsgálata

A cikloaddíció tanulmányozását a 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolin /1b/ és 1-acetil-ciklopentén /2a/ reakciójának vizsgálatával kezdtük. Az 1b sósavas sóját etanolban kétszeres feleslegben vett 2a-val forraltuk. A folyamatot a reakcióelegyből kivett minta ultraibolya spektrumának változása alapján lehet követni. A kiindulási anyagok közül a telitetlen-ke-ton komponens 230-238 nm-nél, míg az 1 dihidro-izokinolin származékok 300-365 nm között /95, 96/ rendelkeznek maximummal. A termékek 280 nm környékén abszorbeálódnak. Az 1 eltűnése a spektrumokból jól megállapítható.

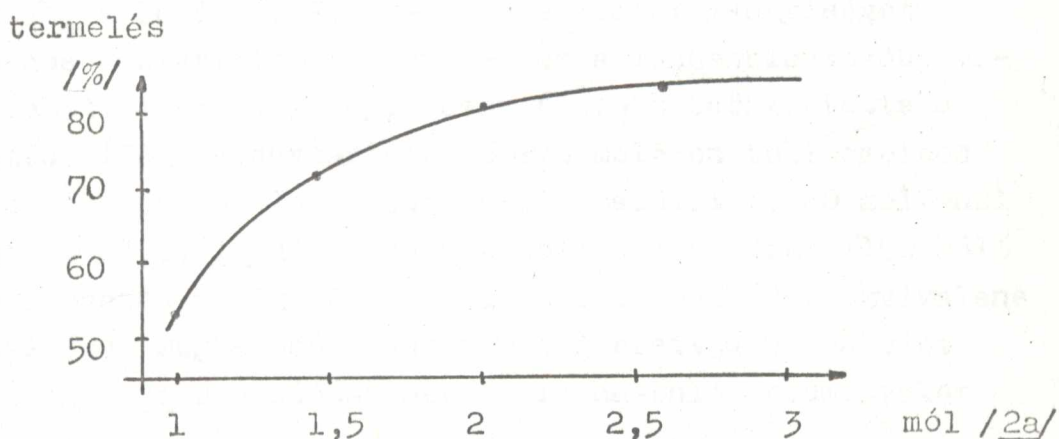
A fentiek alapján vizsgálva, az átalakulás 36 óra elteltével ment végbe.



1. ábra



Az optimális mólarány megállapítása végett az előbbi reakciót különböző mennyiségű /ekvivalenstől a négyszeres feleslegig/ 2a ciklopentén származékkal megismételtük. Az eredményekből következik: két-háromszoros felesleg alkalmazása a célszerű.

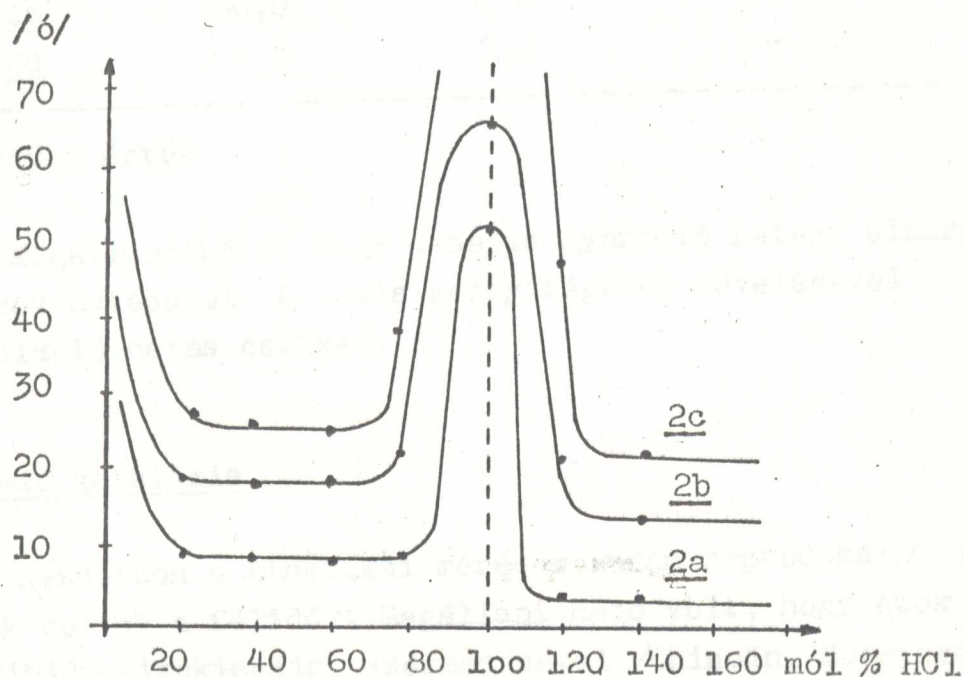


2. ábra

A továbbiakban 2,5-szeres feleslegben alkalmaztuk a telitetlen ketonokat. A savkatalízis részletes vizsgálata érdekében különböző mennyiségű sósav jelenlétében etanolban 70 °C-on reagáltattuk az lb bázist 2a ketonnal. Meghatároztuk az egyes reakciók felezési idejét úgy, hogy az elegyből kivett minta ultraibolya spektruma alapján az lb elfogyását mértük az idő függvényében. Megállapítható volt, hogy az lb bázis vízmentes körülmények között nem reagál a telitetlen-ketonnal, mivel több napig tartó forralás után sem változott az elegy UV-spektruma, valamint a kiindulási anyagok maradéktalanul visszanyerhetők voltak. /Megjegyzendő, hogy ez a tény, valamint a preparált termékek nyeredékei meggyőzték minket arról, hogy az lb fogyasztásának felezési ideje egyben a termék keletkezésének felezési ideje is./

Ugyanezt a reakciót megismételtük néhány százalék víz jelenlétében is. Ekkor az 1b bázis fogyása, valamint az 2 termék keletkezése az UV-spektrumon megfigyelhető volt. Ha 2,5 %-nyi víztartalom mellett 2,5 mól % sósavat is tartalmazott a rendszer a reakció jelentősen felgyorsult  $/t_{\frac{1}{2}} = 20$  óra/. Emelve a katalizátor mennyiségét - azonos víztartalom mellett - ez a tendencia tovább érvényesült, 40-50 mól%-nyi sósav 6 órára csökkentette a felezési időt. A savtartalom 60-70 mól%-on tuli emelése meglepő módon már lassította a cikloaddiciót, 80 mól%-nál 28 órára nőtt, 1b dihidro-izokinolin-klórhidrát /100 mól% sósav/ esetén pedig 52 óra volt a felezési idő. Ekvivalens mennyiséget meghaladó sósav ismét gyorsítja a reakciót. A 2b, ill. 2c reakciópartnernél is hasonló eredményeket kaptunk:

felezési idő



3. ábra

Az eddigiekből kiderült az is, hogy a cikloaddiciót kismértékben a víz is katalizálja. A bázisok - várhatóan - szintén meggyorsítják a folyamatot. Erre a következő kísérlet-sorozat a példa: 1b izokinolin és 2,5-szeres mennyiségű telitetlen-ke-ton etanolos oldatát 8 %-nyi víz, ill. NaOH-oldat jelenlétében forraltuk. Az ismertetett módon meghatároztuk a felezési időket:

4. táblázat  
Báziskatalizis

Reagens	Felezési idő órában		
	8 % víz	1 mól% NaOH	100 mól% NaOH
<u>2a</u>	11,5	8,5	16,5
<u>2b</u>	52,0	40,0	46,0
<u>2c</u>	200,0 <sup>x</sup>	68,0	70,0
<u>2d</u>	-	8,0	-

<sup>x</sup>becsült érték

Megállapítható, hogy a bázis gyorsító hatása elmarad a sósav hatásától. A bázis mennyiségének növelésével a katalizáló hatás csökken.

#### Amin-só katalizis

Kezdetben a kinetikai mérések során reprodukálhatatlanok voltak a félidők. Megállapítható volt, hogy azok az 1b dihidro-izokinolin származásával /Chinoín, Műgyetem, saját gyártás/ hozhatók kapcsolatba. Létezett "gyorsan" és



"lassan" reagáló anyag. Feltételeztük, hogy a tapasztalt szórásért az lb minősége a felelős. Az olvadáspont és a spektrális adatok teljes egyezése mellett a különböző származású lb izokinolinokból /a bázisból, ill. sóból/ vékonyréteg kromatográfiával szennyezéseket mutattunk ki. Ezekről az anyag sem vákuumdesztillációval, sem klórhidrátjának többszöri átkristályosításával nem tisztítható meg. A szennyeződésektől megszabadulni csak a perklorát són keresztüli tisztítással lehetett. Az így kapott-kromatogramon egy foltos-kiindulási anyag a szennyezettekhez képest nagyon lassan reagált. Ez arra utalt, hogy a szennyezések valamelyike katalizál.

A megfelelő fenil-etil-amin vagy annak N-formil vegyülete kísérheti az lb izokinolint, mivel azt az előbbiekből állítják elő. Már az első ellenőrző kromatogram alapján látszott: a szennyezések egyike a 3,4-dimetoxi-fenil-etil-amin /homoamin/ lehet.

Ezek után nem lepődtünk meg azon, hogy egy teljesen tiszta lb.HCl-hez homoamin-klórhidrátot keverve a cikloaddíció jelentősen meggyorsult. Megismertük a fél-idők eddigi reprodukálási zavarait kiváltó okot. Ennél fontosabb viszont, hogy ez a megfigyelésünk amin-katalízisre utalt. Elsőként arra vártunk feleletet, milyen aminok gyorsítanak. Evégből azonos körülmények között /10 mmól lb 5 ml etanol és 0,4 ml víz/ lb bázist különféle aminok jelenlétében l-acetil-ciklohexénnel /2b/ reagáltattunk. Az aminokat sósavas sóik alakjában alkalmaztuk, 10 mmól lb-hez 1 mmól-t mértünk be belőlük. A reakciók felezési idejét sorra meghatároztuk:

5. táblázat

Amin-sók katalizáló hatása

Katalizátor	$^x pK_{A H_2 O}$	az amin rendősége	felezési idő órában
metil-amin-HCl	10,7	I.	1,00
benzil-amin-HCl	9,4	I.	1,25
homoamin-HCl	10,6	I.	1,50
etanol-amin-HCl	9,5	I.	1,50
butil-amin-HCl	10,6	I.	1,50
p-toluidin HCl	5,1	I.	10,00
o-toluidin HCl	4,4	I.	13,00
ammónium-HCl	9,25	I.	13,00
morfolin-HCl	8,7	II.	13,00
t-butil-amin-HCl	10,5	I.	18,00
piperidin-HCl	11,1	II.	20,00
dietyl-amin-HCl	10,9	II.	22,00
trietyl-amin-HCl	10,7	III.	25,00
tetraetyl-ammónium-J		IV.	30,00
proton-spongya-HCl <sup>xx</sup>	12,3	III.	40,00
víz			52,00

<sup>x</sup> G. Charlot: Les Méthodes de la Chimie Analytiques, Paris, 1967. Masson. p.503.

<sup>xx</sup> Chem. Comm., 1968, 723.

Az adatokból kitűnik: a primer-aminok klórhidrátjainak gyorsító hatása a legnagyobb. Ezen belül is az alifás-amin-sóké.

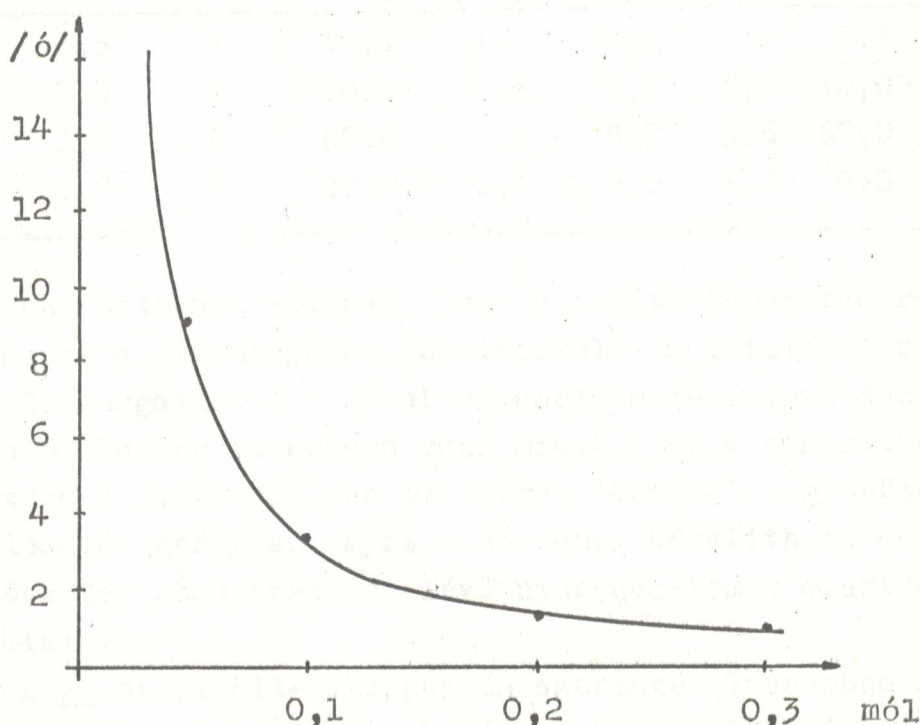
Vizsgálataink szerint a szabad aminok nem rendelkeznek ezzel a gyorsító hatással, csak a sóik. Egy adott amin esetén a különféle ásványi savakkal képzett sók teljesen egyformán hatnak a cikloaddícióra.



A katalizáló hatás az 5. táblázat adatai szerint nem függ az illető amin báziserősségétől, hanem a rendűségől és a nitrogénatomnál megnyilvánuló térgátlástól.

Méréseink szerint a reakciósebességet a katalizátor mennyisége erősen befolyásolja:

felezési idő



4. ábra

A fenti görbéből leolvasható a katalizátor optimális mennyisége: a kiindulási lb-izokinolin móljaira vonatkoztatva 10-20 %.

A cikloaddíciónál az egyes telitetlen-ke-tonok reaktivitása eltérő. Az összehasonlítás végett az lb dihidro-izokinolint a különféle ke-tonokkal /2a-d/ és a katalizátorokkal azonos körülmények között reagáltattuk. Meghatároztuk a felezési időket, melyeket és az egymáshoz viszonyított értékeket a 6. táblázatban tüntettük fel.



6. táblázat

A telitetlen-ke-tonok/2/ reaktivitása

lb + reagens /80°-on/	katalizátor							
	10 mól% MAHCl		100 mól% HCl		10 mól% HCl		1 mól% NaOH	
	t <sub>1/2</sub>	rel.	t <sub>1/2</sub>	rel.	t <sub>1/2</sub>	rel.	t <sub>1/2</sub>	rel.
<u>2a</u>	0,5	1	11,5	1	1,5	1	8,5	1
<u>2b</u>	1,0	2	40,0	3,5	7,0	4,6	40,0	4,7
<u>2c</u>	2,8	6	60,0	5,2	8,5	5,6	68,0	8,0
<u>2d</u>	1,0	2	27,0	2,3	2,5	1,6	8,0	0,9

Az adatokból kitűnik, hogy a telitetlen-ke-ton reakció-képessége a gyűrűtagszám növelésével - a katalizátor milyen-ségétől függetlenül - közel ugyanolyan mértékben csökken. Ez valószínűleg szterikus okok miatt van. A cikloalkén váz  $\pi$ -kötése a gyűrű síkjára merőleges irányból a gyűrűtagszám növelésével arányban egyre nehezebben közelíthető meg a kettőskötés környezetében lévő hidrogénatomok elektronfel-hőí miatt.

A 2d propionil-ciklopentén származék lassabban reagál a 2a acetil-származéknál, kivéve a báziskatalízis esetét. Ennek értelmezéséhez a reakciómechanizmus ismerete szüksé- ges.

Mielőtt a mechanizmussal kapcsolatos dolgokra ráté- rünk, ismertetjük a másik komponens /1/ dihidro-izokinolin/ milyenségének a reakciósebességre gyakorolt hatását.

Vizsgálatainknál eddig a telitetlen-ke-tonokhoz lb dimetoxi-származékokat használtunk partnerként. Az egyéb dihidro-izokinolin származékok reakciói között sebesség tekintetében nem nagy az eltérés. /Lásd 7. táblázat!/  
 1963. évi közlemények a kémia terén

A benzol gyűrűn az alkoxi-csoport hiánya /1a/, ill. a 3-helyzetű metilcsoport /1i/ csökkenti a reaktivitást. Feltehetőleg ez az előbbi esetben elektronikus, míg az utóbbi esetben szterikus okok miatt következik be.

### 7. táblázat

A dihidro-izokinolinok /1/ reaktivitása

partnerek			termék			relativ felezési idők <sup>x</sup>		
						10 mól% MAHCl	10 mól% HCl	1 mól% NaOH
<u>1b</u>	<u>2a</u>	<u>5</u>				1 <sup>x</sup>	1	1
<u>1a</u>	<u>2a</u>	<u>3</u>				1,1	1,3	1,2
<u>1i</u>	<u>2a</u>	<u>19</u>				1,2	2,5	1,4
<u>1b</u>	<u>2b</u>	<u>6</u>				1 <sup>x</sup>	1	1
<u>1a</u>	<u>2b</u>	<u>4</u>				2,3	1,2	1,5
<u>1h</u>	<u>2b</u>	<u>16</u>				1,5	1,1	-
<u>1i</u>	<u>2b</u>	<u>20</u>				5,0	2,0	-

<sup>x</sup> 5, ill. 6 adatára vonatkoztatva, 80°C-on mérve

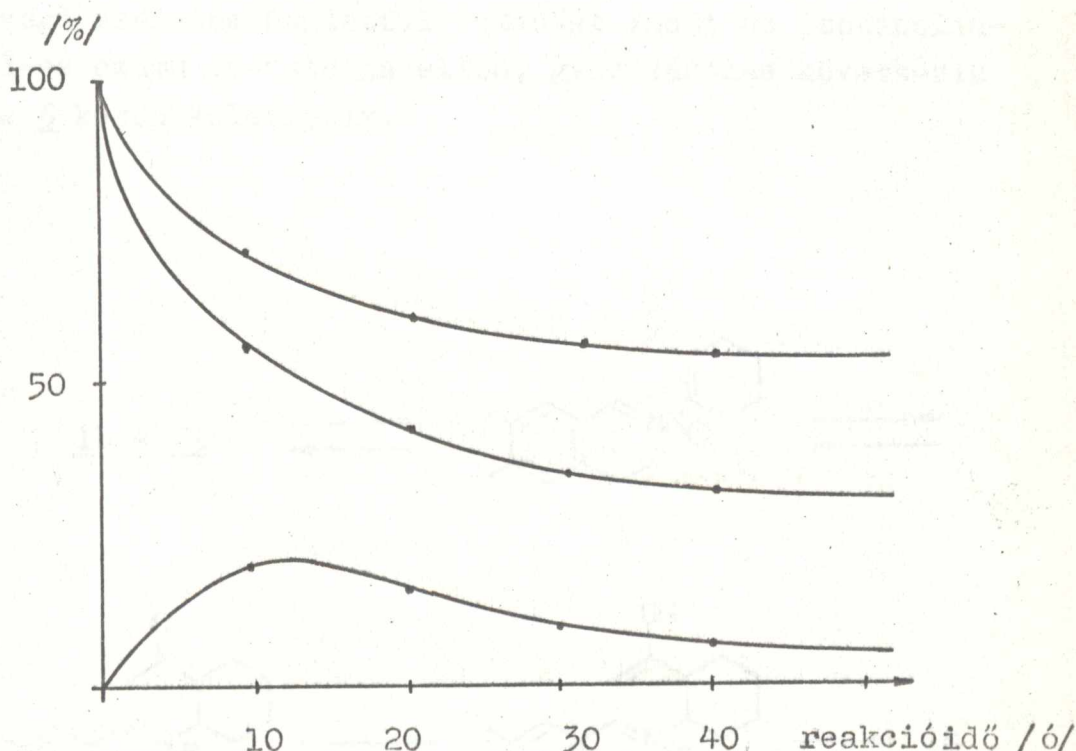
### A cikloaddíció mechanizmusáról

A savkatalizált cikloaddíció mechanizmusának felderítésére Szántay és Rohály /13/ módszerét használtuk. Nevezetesen: a reakcióelegyből időközönként mintákat vettünk. Elkészítettük savas közegben annak ultraibolya spektrumát. A minta másik részét meglugosítottuk és rövid idő után visszasavanyítva szintén felvettük az ultraibolya spektrumot. A szerzők szerint, ha a maximumok intenzitása a második esetben csökken az eredeti oldathoz képest, a reakció C=N kötést tartalmazó átmeneti terméken keresztül megy végbe.



A különféle reagensek /2a és 2b, ill. 2c/ eltérő mennyiségű sósavat tartalmazó cikloaddícióit megvizsgálva, a fenti jelenséget csak a 2b acetil-ciklohexén származék esetén észleltük.

C=N tartalom



/1b.HCl és 2b reakciója 80°C-on/

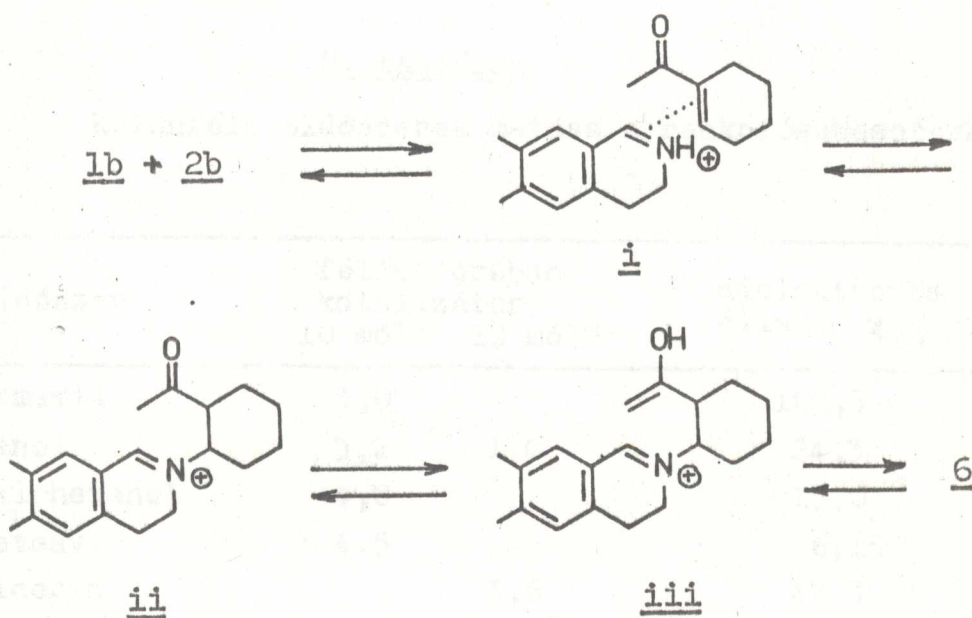
### 5. ábra

A felső görbe az eredeti savas minta, a középső pedig a lugosítás utáni minta elnyelését adja a C=N kötésre jellemző 362 nm-en. Ez a két görbe egymáshoz közelít, ha a cikloaddíciónál az ekvivalensnél kevesebb vagy több savat alkalmazunk. Valószínű, hogy a vizsgált reakció C=N kötést tartalmazó átmeneti terméken keresztül megy végbe,



és a reakciómechanizmus analóg a Szántay és Rohály által megállapítottal.

Bevezető lépésben i komplex képződik, ezt követően megtörténik az  $=\text{NH}^+$ -csoport addíciója a 2b keton  $\text{C}=\text{C}$  kötésére. Így átmeneti termékként ii immónium-só jön létre. Ennek a mennyiségével arányos az 5. ábra alsó görbéje. A következő lépésben enolizációval iii keletkezik. A láncvégi szénatom nukleofil támadást indít az izokinolin-váz 1-es számú szénatomja ellen, gyűrűzáródás következik be és 6 keton keletkezik.



Savkatalizis esetén az ii immónium-só, mint mondtuk, csak ekvivalens sósav alkalmazásakor mutatható ki. Ekkor a legkisebb a reakciósebesség. /Lásd 3. ábra! / Az ekvivalensnél több vagy kevesebb sav az enol-alak iii/ megjelenésének kedvez, aminek gyűrűzárása olyan gyors, hogy az immónium-só ii/ nem tud felszaporodni.

A 2b homológjai /2a, ill. 2c/ alkalmazásakor semmilyen körülmények között sem lehet a megfelelő immónium-sót kimutatni. Feltehető, hogy ez esetben is hasonló a mechanizmus. Szterikus okok miatt a megfelelő enol valószínűleg könnyebben képződik, így az immónium-só mennyisége a kimutathatósági határ alatt marad.

Mint láttuk, a 2d propionil-ciklopentén báziskatalízis során gyorsabban reagál mint a 2a származék. Ez a tény a fenti mechanizmust szintén alátámasztja. A karbonilcsoport melletti metil-helyettesítő az enol-alak esetén növeli a C=C kötés elektronsűrűségét, így a láncvégi szénatom nukleofililitását.

#### 8. táblázat

Különféle oldószerek hatása a reakciósebességre

oldószer	félidő órában katalizátor <sup>x</sup>		dielektromos állandó $\epsilon_{25}$
	10 mól%	20 mól%	
formamid	3,0		109,5
etanol	3,2	1,0	24,3
ciklohexanol	4,0		15,0
ecetsav	4,5		6,15
glicerín		3,6	42,5
HMPT		4,9	30,0
DMFA		5,7	37,0
t-butanol		6,5	10,9
piridin		8,4	12,3

<sup>x</sup> 1b és 2b reakciója 75°C-on, katalizátor: metilamin-  
-klórhidrát



Az amin-sók katalizálta cikloaddíció mechanizmusáról, a különböző oldószerekben végzett reakciósebesség mérések adataiból /1. a 8. táblázatot!/ annyit megállapíthatunk, hogy az átmeneti állapot polárisabb, mint a kiindulási. Ugyanis az oldószerpolaritás növelésével nő a reakciósebesség, másrészt protikus közegben gyorsabb a reakció, mint a nagyobb dielektromos állandóju oldószerekben.

Elképzelhető, hogy itt is analóg a mechanizmus a benzo/a/-kinolizidineknél bizonyított /13/ reakciómenettel.

### Sztereoszелеktivitás

Az első kísérleteinkből már látszott, hogy általában izomer elegyek keletkeznek. Jó elemanalízis mellett a termékek elhuzódó olvadásponttal rendelkeztek.

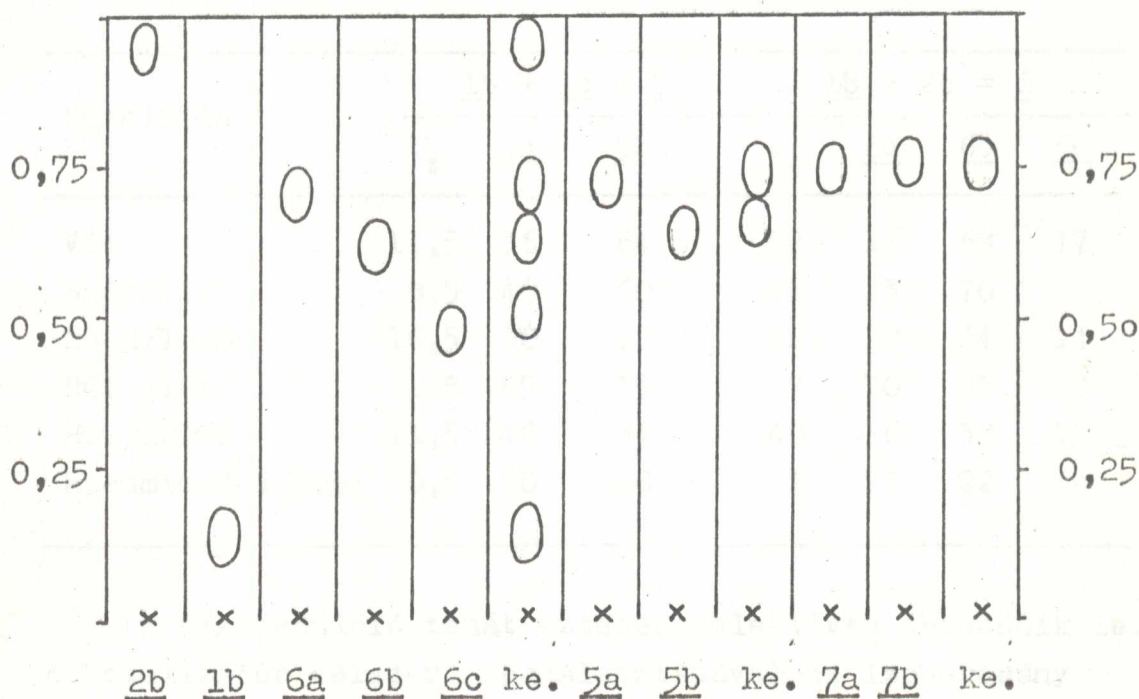
A három királis szénatomot tartalmazó 8-azaszteroidok /R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub>=H 3-16/ négy diasztereoizomer racemát formájában jelenhetnek meg. Izgalmas kérdés volt, hogy a cikloaddíciók milyen sztereoszелеktivitással valósulnak meg?

Sokáig nem tudtuk az izomerarányt meghatározni, csak hosszas próbálkozások után találtuk meg a megfelelő kromatografikus módszert. Az egyes izomerek komplexképző-hajlambeli különbségét kihasználva, 10 %-nyi bórsavat tartalmazó, megfelelően aktivált szilikagél lemezen általában jó elválast tapasztaltunk.

Megállapítottuk, hogy 2b partner esetén a reakcióelegy kromatogramján három új folt jelenik meg. Az ezeket képviselő anyagokat csökkenő R<sub>F</sub> értéküknek megfelelően a-, b-, és c-izomereknek neveztük el. /6. ábra/

Az öttagu "D"-gyűrűvel rendelkezőknél csak két izomert /a és b/ találtunk. A héttagú analogonokat kromatográfiá-

val nem tudtuk megkülönböztetni, de két izomert a és b/ sikerült itt elkülöníteni.



6. ábra

Az izomerek egymás melletti mennyiségét vékonyréteg-kromatográfiás elválasztás, eluálás és a kapott oldatok anyagtartalmának UV módszerrel való mérése révén határoztuk meg. A sztereoselektivitás megállapítása céljából az 5 és 6 termékek esetén a különbözőképpen kivitelezett cikloaddíciók során kapott elegyekből a reakciók felezési idejénél rendre meghatároztuk a keletkezett izomerek arányát /9. táblázat/.

Az adatokból leolvasható, hogy a "gyors" reakciók a-, míg a "lassúak" b-izomereket szolgáltatnak főtermékként. A c-izomerből nagyobb félidő esetén keletkezik több. Ez a megállapítás az aromás gyűrű szubsztituenseitől függetlenül érvényes.



9. táblázat

A keletkezett izomerek aránya %-ban

Katalizis	<u>1b + 2a = 5</u>			<u>1b + 2b = 6</u>			
	$t_{\frac{1}{2}}$	<u>5a</u>	<u>5b</u>	$t_{\frac{1}{2}}$	<u>6a</u>	<u>6b</u>	<u>6c</u>
Viz	11,5	36	64	52	14	69	17
NaOH/1%/	8,5	40	60	40	23	70	7
NaOH/100%/	16,5	30	70	46	22	64	14
HCl /10%/	1,5	65	35	7	70	25	5
HCl/100%/	11,5	46	54	40	36	52	12
Me-amin.HCl/10%/	0,5	70	28	1	75	22	3

A cikloaddíció tehát sztereoszelektíven játszódik le. A katalizátor célszerű megválasztásával az izomerarány befolyásolható. Tiszta anyagok előállításához ezt jól ki lehet használni. Az elválasztás úgy hatékony, ha a szük-ségtelen anyag kisebb mennyiségben van jelen. Ezért az a-izomereket sav-, vagy primer-amin-só katalízissel, míg a b-ket báziskatalízis révén állítottuk elő.

A ciklopentano vázat tartalmazó izomerek /3, 5, 8, 11/ általában alkoholban történő többszöri átkristályosítás útján választhatók szét. A D-homo-származékok /4, 6, 9, 12/ izomermentes előállítása esetenként kisebb hatékonysággal valósítható meg. Például a 6 esetén bizonyos mennyiségű a-, vagy b-izomer kikristályosodása után 1 : 2 összetételű a/b elegy válik ki. Ennek szétválasztása oxalát-sójának kristályosításával oldható meg. A 7a, b, ill. 10a, b szétválasztása rendkívül nehézkes, mivel nem sikerült azokat kromatografikusan megkülönböztetni.

A c izomert csak néhány esetben /6, 12, 16/ tudtuk tisztán kinyerni. Ez 6 és 12 ketonoknál az anyalugokból történt savas, szelektív extrakcióval és átkristályosításokkal.

10. táblázat

Izomermentes 8-azagonán származékok nyeredékei

vegyület	termelési %			katalizis
	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	
<u>3</u>	20	-	-	MAHCl
<u>5</u>	70	-	-	sav
	-	25	-	NaOH
<u>8</u>	46	-	-	sav
	-	23	-	NaOH
<u>11</u>	40	2	-	sav
<u>13</u>	16	18	-	viz
<u>15</u>	24	3	-	sav
<u>4</u>	10	1	-	MAHCl
<u>6</u>	18	23	-	NaOH/MAHCl
	-	-	3	sav
<u>2</u>	8	16	-	NaOH
<u>12</u>	10	-	3	sav
	-	38	-	NaOH
<u>14</u>	12	-	-	sav
<u>16</u>	-	-	6	sav
<u>7</u>	23	5	-	NaOH
<u>10</u>	1	4	-	NaOH



Az izomermentes, tiszta anyagokat a 10. táblázatban megadott módon és termeléssel kaptuk. A százalékos adatok néhol alacsonyak, ami a nehéz szétválasztásra és a kísérletező ügyetlenségére utal csupán, mivel maga a cikloadició izomerelegyre számolva közel kvantitatív termeléssel játszódik le.

A katalizátorok célszerű megválasztásának a példája a 6a és 6b ketonok egymás melletti előállítása. A reakciót amin-só mentes 1b izokinolinnal NaOH jelenlétében indítjuk el. Egy napig tartó forralás után a keletkezett kristályos anyagot - ami tiszta 6b izomer - kiszűrjük, és az anyalugba metilamin-klórhidrátot téve a reakcióelegyet pár órán keresztül tovább forraljuk. Ekkor a megmaradt izokinolinszármazékból majdnem tisztán 6a keletkezik.

#### A 8-AZAGONA-12-ON SZÁRMAZÉKOK TÉRSZERKEZETE

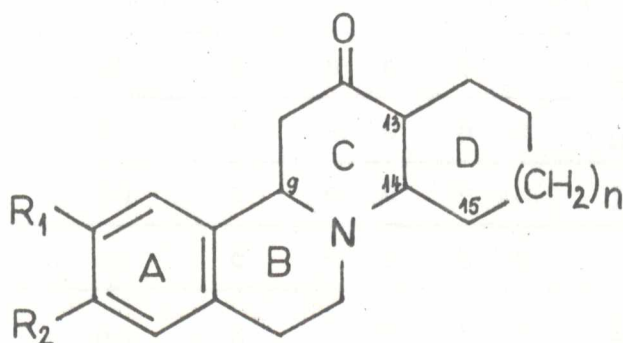
A 8-azaszteroidok szerkezetének meghatározásával kapcsolatos publikációk egy fontos tanulságot szolgáltatnak számunkra, a szerkezet feltárásánál a "metafizikus" gondolatmenet, a "szabályok" gépies alkalmazása tévutra vezethet. Éppen ezért a feladat megoldására egy - az anyagok közötti összefüggést kutató - "dialektikus" stratégiát dolgoztunk ki.

Stratégiánkat lépésenként mutatjuk be, de összefoglaló leírása is megtalálható "A 6 ketonok szerkezet meghatározásának összefoglalása" című részben.

A szerkezetfelderítési munka a molekulamodellek tanulmányozásával kezdődött. A valóság modellezése nélkül a bonyolult térszerkezeti viszonyok nehezen tekinthetők át.

### Térszerkezeti viszonyok

Vizsgáljuk meg a három királis szénatomot /C-9, C-13 és C-14/ tartalmazó 8-azaszteroidok /3-16/ térszerkezeti viszonyait.



Amennyiben abból indulunk ki, hogy a nitrogénatomon az inverzió kizárt, valamint a gyűrűk szék alkatuak, úgy a lehetséges kombinációk alapján nyolcféle elrendeződés írható fel /11. táblázat/. Az utolsó, 8. elrendeződés egyetlen konformációban sem valósulhat meg. Az 5. és 7. két konformációban adható meg, míg a többi csak egyféleképpen létezhet. A B/C gyűrűanelláció egy esetben csak cisz lehet /3., pseudo/, a többinél viszont transz és cisz egyformán lehetséges.

A következő lépésben a lehetséges alakzatok relatív stabilitását fogjuk megbecsülni, hogy egyes elrendeződéseket kizárhassunk. Ezt a becslést nem az 1-4 bután gauche és az 1-3 diaxiális kölcsönhatások számbavétele útján végezzük, hanem a nemkötött atomok /hidrogének, ill. a nitrogénatom magános elektronpárja/ közötti taszító hatásokat összegezzük.

A fenti alakzatok molekulamodelljeiből lemértük az egyes, nemkötött atomok közötti távolságokat.



11. táblázat

Térszerkezeti viszonyok

szám	elrendeződés			konformáció				elnevezés /B/C/
	B/C	8/14	C/D	9 a	8 "C"	14 gyűrűben	13	
1.	t	an	t	a	a	a	a	<u>normál</u> -/t/
2.	c	s	t	a	e	a	a	<u>normál</u> -/c/
3.	c	an	t	e	a	a	a	<u>pszeudo</u> -/c/
4.	t	s	c	a	a	e	a	<u>epiallo</u> -/t/
5.1.	c	an	c	a	e	e	a	<u>epiallo</u> -/c <sub>a</sub> /
5.2.				e	a	a	e	<u>epiallo</u> -/c <sub>e</sub> /
6.	t	an	c	a	a	a	e	<u>allo</u> -/t/
7.1.	c	s	c	a	e	a	e	<u>allo</u> -/c <sub>a</sub> /
7.2.				e	a	e	a	<u>allo</u> -/c <sub>e</sub> /
8.	t	s	t			-		-

t = transz

an = anti

a = axiális

c = cisz

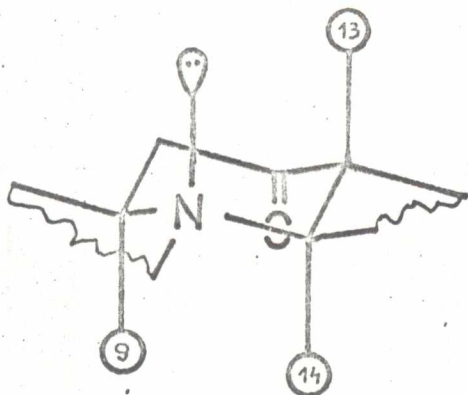
s = szin

e = ekvatoriális

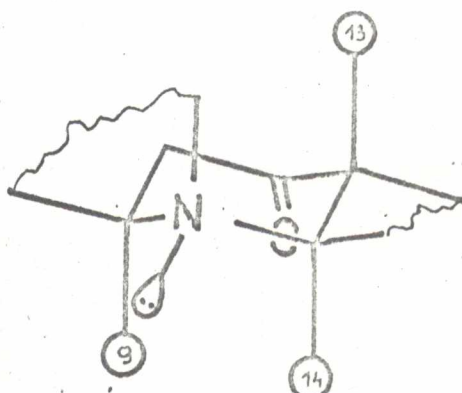
A távolságtól függő hidrogének közötti /a magános elektronpárt is hidrogénnek véve/ taszító hatás nagyságát irodalmi /97/ adatokból vettük, a kölcsönhatásokat összegeztük. Az adatok és az eredmények a 12. táblázatban találhatók.

Ezt a módszert egyszerűbbnek ítéltük a megszokott közelítésnél, mert kevesebb félempirikus adatot használ fel.

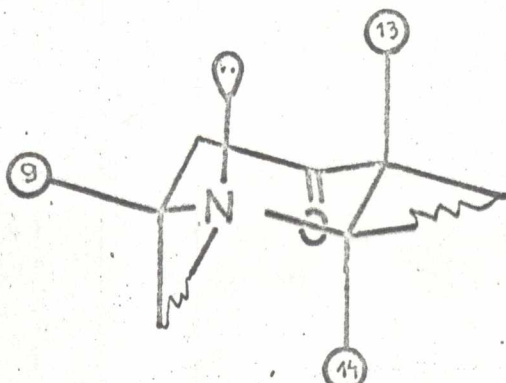
1. normál-/t/



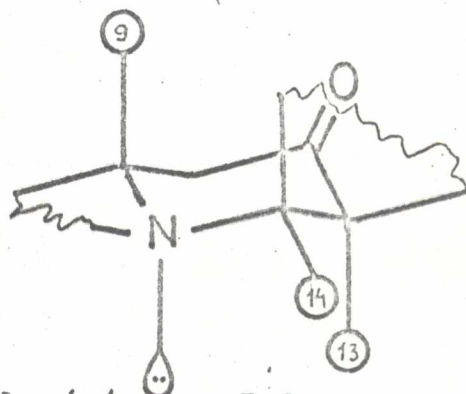
2. normál-/c/



3. pszeudo-/c/



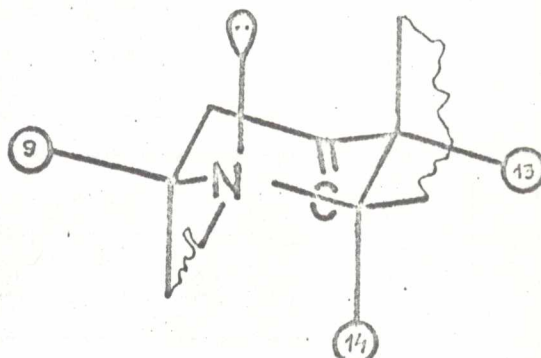
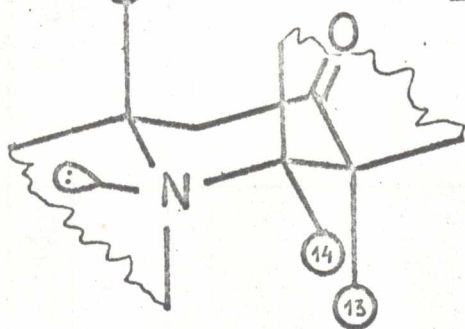
4. epiallo-/t/



5.1

epiallo-/c/

5.2

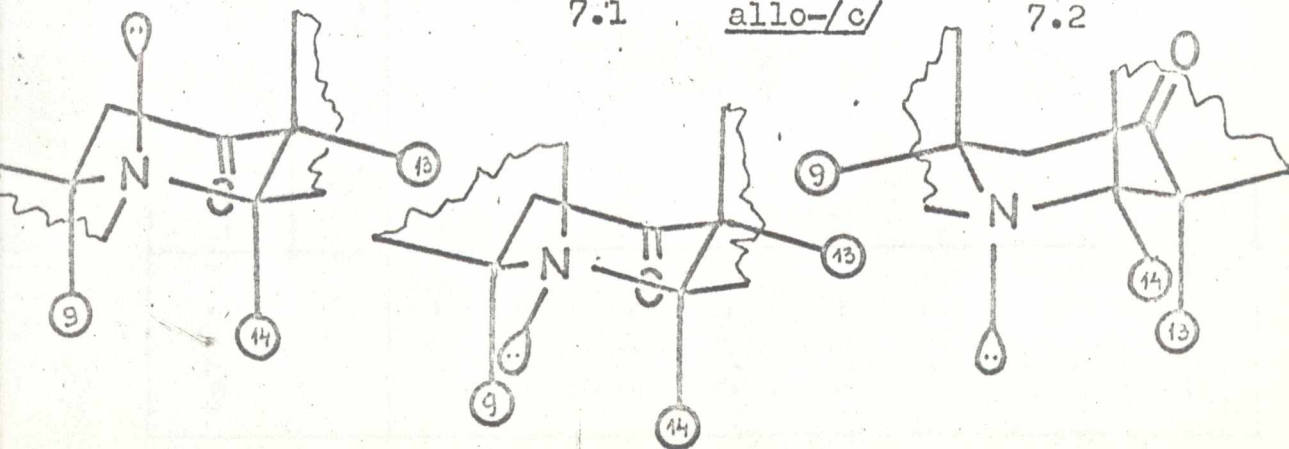


6. allo-/t/

7.1

allo-/c/

7.2





Nemkötött atomok közötti kölcsönhatások

távolság Å	K O N F I G U R Á C I Ó						kölcsönhatás Kcal/mól
	<u>normál</u>		<u>pszeudo</u>	<u>epiallo</u>		<u>allo</u>	
	t 1.	c 2.	c 3.	t 4.	c 5.1	c 5.2	
2,3 -							- 0
2,2 -							- 1,0
2,1 -	7/15	7/15	7/15	7/15	9/15	7/15	
2,0 -		11/7 13/7	14/6	9/15	11/7 13/7	14/6 11/17a	- 2,0
1,9 -	11/1			11/1			- 3,0
1,8 -			11/1			11/1	- 4,0
.							.
.							.
.							.
1,0 -							- 8
összes Kcal/mól	4,2	5,2	6,7	5,9	5,2	10,7	7,9
							</

x 8 = a N-atom magános elektronpárja

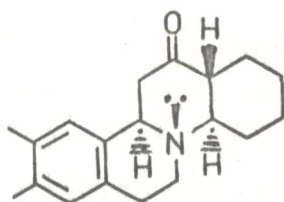
Előnynek tartjuk, hogy a modellekből kapott információk itt jobban kvantifikálhatók. Megjegyezzük azonban, hogy az alkoholszármazékok térszerkezeti viszonyainak taglálásakor már a másik közelítést használjuk, mivel a 12 sz.-szénatomon megjelenő OH-csoport nemkötött kölcsönhatásaira adataink nincsenek. A kétféle becslés kvalitatív azonos eredményt szolgáltat.

A 12. táblázatból kitűnik, hogy a 7. elrendeződést kizárhatjuk. Mindkét konformációja lehetetlen a C-gyűrűben zsufolódó 1-3 diaxiális helyzetű szénatomok miatt, minek következtében az ezeken lévő hidrogénatomok 1 Å-nél is közelebb kerülnének egymáshoz. Így tehát megállapíthatjuk: az allo konfigurációnál a B/C gyűrűk illeszkedése csak transz lehet.

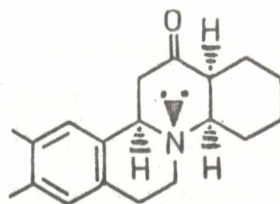
Most pedig vessük el a hídő-nitrogén-inverzió kizárására vonatkozó kiinduló feltételünket. Ennek megfelelően a B/C gyűrűanellációt a továbbiakban konformációként kezeljük. Visszatérve a becslésünkhöz, a normál konfiguráció nagy valószínűséggel az 1. elrendeződésben valósul meg, a kinolizin váz transz-konformációt vesz fel. Az epiallo konfiguráció viszont éppen a cisz anelláció esetén stabilabb, mégpedig az a konformer látszik termodinamikailag valószínűbbnek, melyben a H-9 anguláris hidrogénatom axiális /5.1 elrendeződés/. Megjegyzendő, ebben a konfigurációban kis különbség adódott a kinolizin konformációk között, így a két konformer együttes fellépésével is számolni lehet.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a molekulamodellek alapján az alábbi négy izomer keletkezése várható /csak egy-egy enantiomert értékelve/:

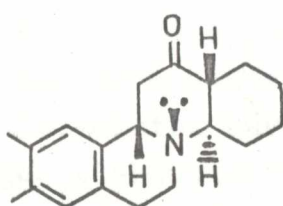




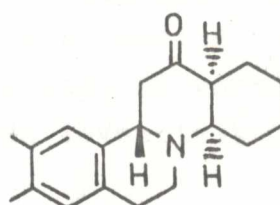
normál



allo



pszeudo



epiallo

A kinolizinváz az allo konfiguráció esetén csak transz, a pszeudonál pedig cisz lehet. A normál konfigurációnál a transz B/C gyűrűkapcsolat látszik termodinamikailag valószínűbbnek. Az epiallo konfigurációnál erre a gyűrűkapcsolatra bizonytalan a következtetésünk.

Most pedig következnek a szerkezetazonosítás legdöntőbb része: a kapcsolat keresés az egyes izomerek között. Vizsgálatainkat csak az 5 és 6 ketonizomerekre korlátozzuk.

### Epimerizálódás

Vegyületeink szerkezetazonosításához az egyik legfontosabb támpontot az epimerizációs viszonyok ismerete nyújtja.

Az általunk előállított 8-azaszteroid ketonokban a 13-as jelű királis szénatom a karbonil-csoport szomszédja.

Várható, hogy enolizációnak kedvező körülmények között az egyes izomerek átalakulnak egymásba.

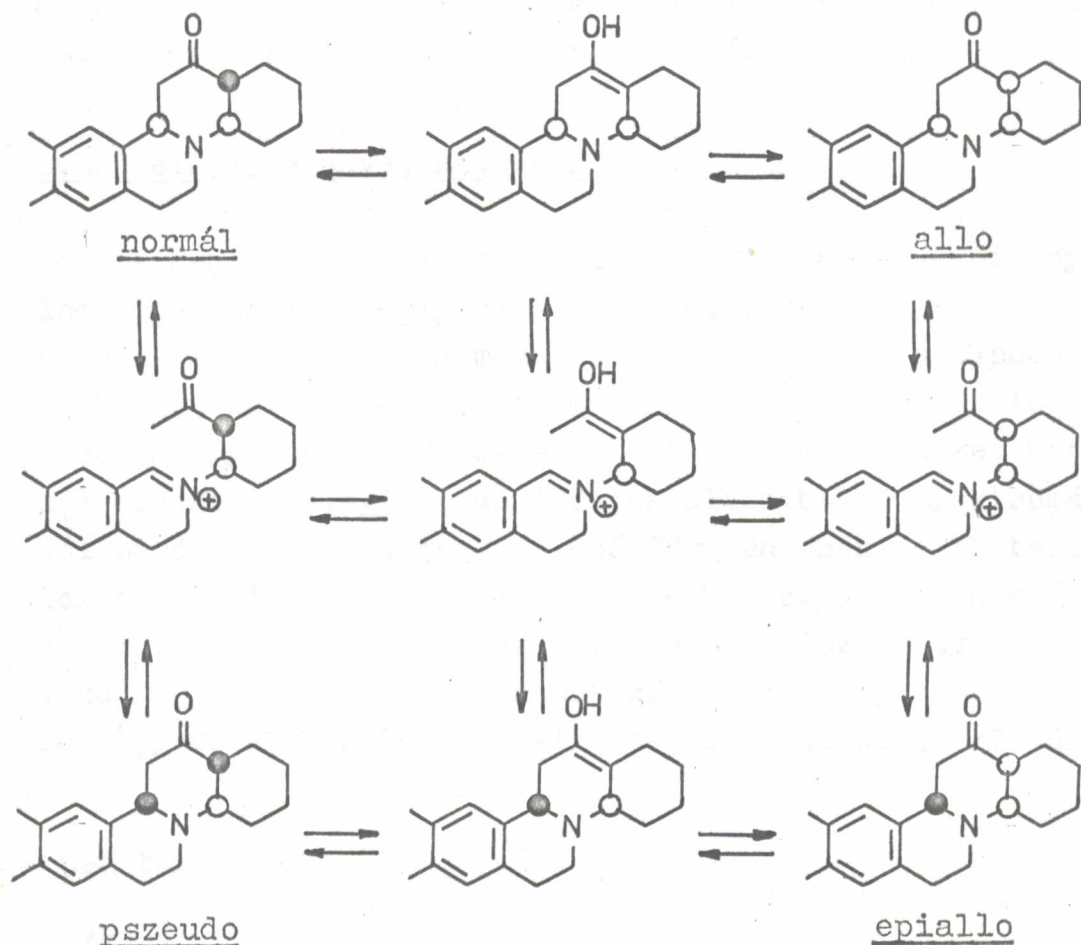
Ismeretes viszont az is, hogy benzo/a/-kinolizin-2-on származékok savakban gyűrűfelnyitás révén a hidfő szénatomon epimerizálódhatnak /13/. Esetünkben ez az átalakulás is valószínűsíthető. A teljesség kedvéért megjegyzendő, a 14-es helyzetű szénatom epimerizációjára irodalmi analógia nincsen. Vizsgáljuk meg, mi történik a fenti folyamatok révén az előzőekben levezetett négy lehetséges alakzattal?

Az alábbi képletsornál az enolizációt vízszintes, a gyűrűfelnyílást függőleges irányban irtuk fel. Megállapíthatjuk, hogy enolizáció során a normálból allo, míg a pszeudoból epiallo konfigurációju anyag keletkezése várható. A másik folyamat normálból pszeudot, alloból pedig epiallo izomert szolgáltat.

Az átalakulások nagy valószínűséggel a felírt intermediereken keresztül játszódnak le. Azok epimerizációját sem zárhatjuk ki, így bőven van lehetőség a vegyületek kölcsönös egymásba alakulására.

Ezek után következzenek az idevágó kísérleti tények. A diasztereoizomereket 0,1 N sósavoldatban főztük. Már rövid idő eltelte után az epimerek kromatográfiával kimutathatók voltak. Amennyiben külön-külön 6a, b és c ke-tonból indultunk ki, mindhárom anyagnál azonos összetételű, 50 % a-, 25 % b- és 25 % c-izomert tartalmazó egyensúlyi elegyet kaptunk. 5a, ill. b esetében ugyancsak egyformán, 60 % a- és 40 % b-izomer tartalmu egyensúlyi elegy képződött. A héttagu gyűrűt tartalmazó analogonok /7a és b/ savban szintén átalakulnak egymásba.





Ennek pontos vizsgálatát technikai okok miatt mellőztük.

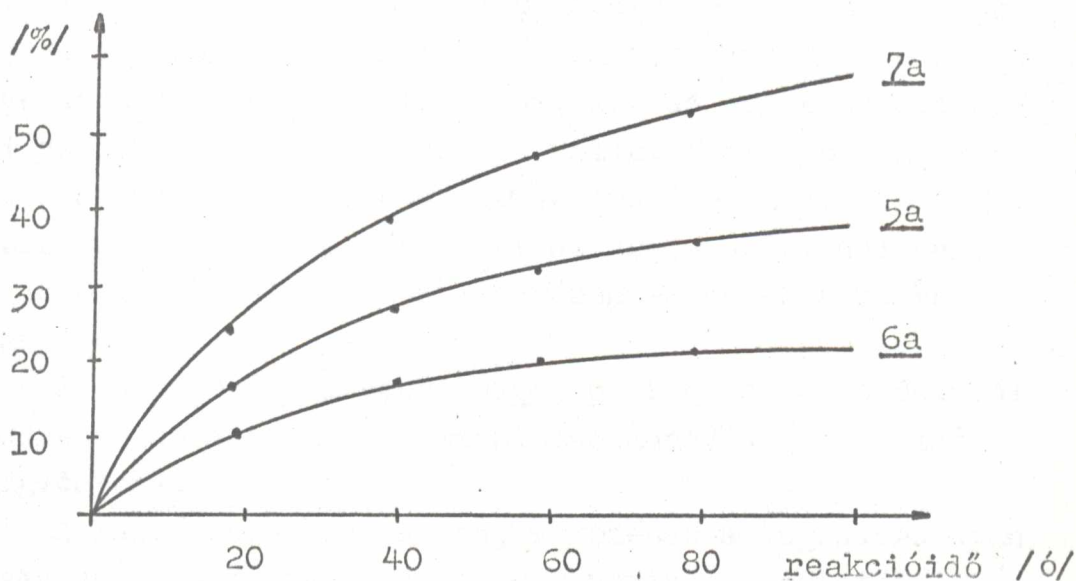
A savas kezelés tehát egyensúlyra vezet. Mindegy, melyik izomerből indulunk ki, kellő idő eltelte után azonos összetételű elegyet kapunk, melyekben az a-izomer van túlsúlyban. A 6 ketonoknál az egyensúlyi elegy három izomert tartalmaz. Ebből következik: az egyensúly kialakításában két királis szénatom konfigurációjának megváltozása - az enolizáció és a gyűrűfelnnyílás - kell, hogy

szerepet játsszon. Az 5 esetén vagy az egyik, vagy mindkét tényező egyszerre okozhatja az észlelteket.

#### Gyűrűfelnyílás savak hatására

A benzo/a/-kinolizineknél tapasztalható gyűrűfelnyílást Szántay és Rohály /13/ írta le. Bár vegyületeinknél a savas epimerizálódás maga is bizonyítja ezt a típusú reakciót, követve az említett szerzők metodikáját, további meggyőző eredményekhez jutottunk. A ketonokat normál sósavban melegítve az oldatok ultraibolya spektrumából megállapítható, hogy az idő függvényében a C=N tartalom növekszik. A vizsgált időtartamban egyensúly nem állt be. Azonos körülmények között a 6a-hoz viszonyítva az ötagu D-gyűrűt tartalmazó homológból 2,3-, míg a hétaguból 3,3-szor több C=N tartalmu vegyület képződik /7. ábra/.

C=N tartalom



7. ábra

Az UV-spektrumon jelentkező elnyelést két C=N kötésű anyag okozhatja; a megfelelő immóniumsó, ill. a megfelelő dihidro-izokinolin származék /16/. Az előbbiről bebizonyították, hogy lúgos körülmények között azonnal visszaalakul a kiindulási vegyületté /13/. Ezért lehetőség van a kétféle C=N kötésű anyag megkülönböztetésére. Mint előzőleg már elmondtuk: a savas melegítés mintáit, melyekről UV-spektrumot készítettünk, rendre meglugosítottuk, majd várakozás után visszاسavanyítva a spektrumok felvételét megismételtük. A két elnyelés közötti különbség az immóniumsó mennyiségére jellemző. Az így kivitelezett mérések eredményeiből mindhárom típusnál megállapítható, hogy 50 óra 0,1 n HCl-ban történő forralás után a C=N kötésre jellemző elnyelés csak a dihidro-izokinolin származéktól ered. A savas kezelés végeredményben a gyűrűrendszer teljes széteséséhez vezet. A 7. ábra jól szemlélteti a rendszerek savas behatással szembeni stabilitását is, amely a D-gyűrű tag-száma tekintetében az 5, 6, 7 sorrendet követi.

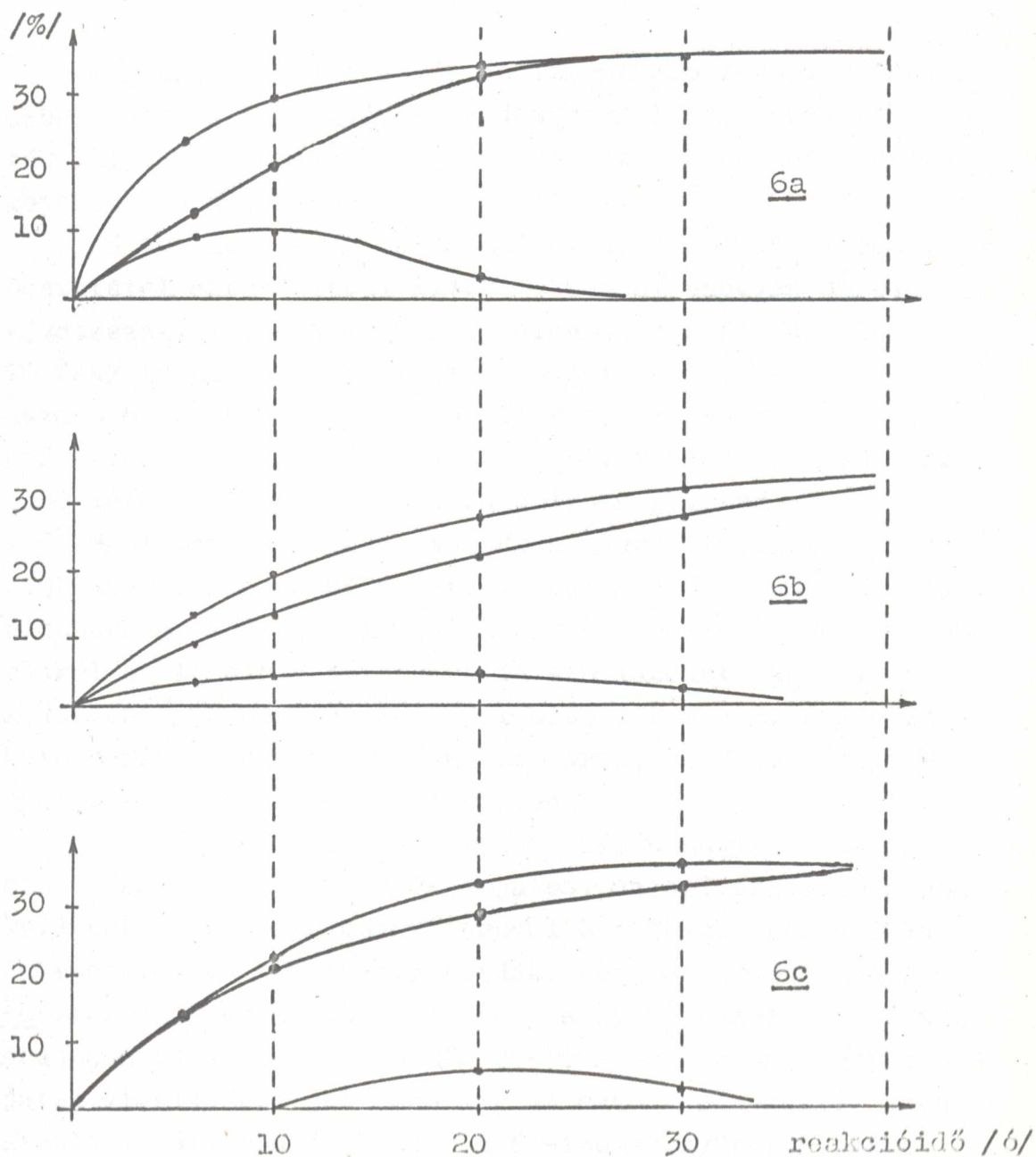
Fenti kísérletünknel az a-izomereket hasonlítottuk össze. A különböző izomerek savban forralva eltérő módon viselkednek. Addig követhető ez, míg az epimerizáció miatt az összetétel azonosra nem válik. 6 ketonok esetén 0,1 N sósavban forralva ez 30-40 óra után következik be. /Lásd 8. ábra!/ Az eltérés két dologban nyilvánul meg: az immóniumsó relatív mennyiségében és az epimerizáció irányában.

A különböző 6 izomerek /6a, b és c/ savas oldatából rendre meghatároztuk az immóniumsó mennyiségét az idő függvényében /8. ábra/.

A felső görbe az összes, a középső a lugosítás után megmaradt C=N-tartalmazó anyag mennyiségét mutatja.



C=N tartalom



8. ábra

Az immóniumsó tartalom - az előbbi kettő különbsége - pedig az alsó görbe szerint alakul.

A kísérletsorozat tanúsága szerint a 6a-izomernél kezdetben nő az immóniumsó mennyisége, majd egy maximum után ismét csökken. A 6b és c-izomerek esetén, kissé eltérő felfutással 5 %-ot ér el.

A gyűrűfelnyílás során az immóniumsó mennyiségének csökkenését a háromgyűrűs rendszereknel nem tapasztalták /13/. A jelenségek magyarázata az izomerizáció részletesebb tanulmányozását követeli meg.

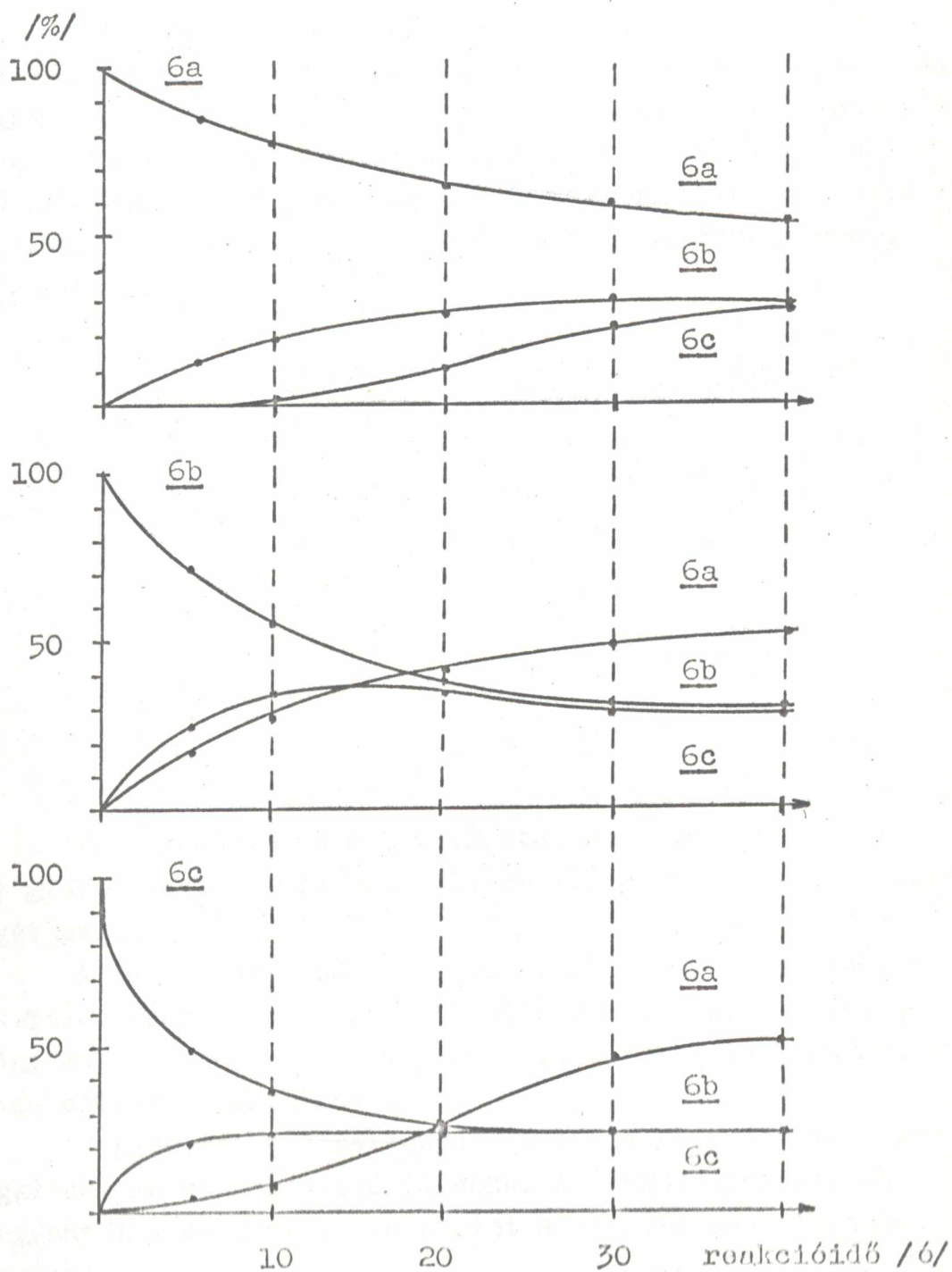
Láttuk már, hogy kellő idő eltelte után az izomer összetétel azonos lesz. Eltérő azonban, ahogyan ez bekövetkezik. A 6a-izomerből a folyamat elején /az első 10 óra/ inkább a b keletkezik, a c-izomer csak később kezd szaporodni. A 6b-izomerből kiindulva a másik kettő már kezdetben is megjelenik. A 6c-izomer esetén pedig az első időben a b keletkezik tulsúlyban /9. ábra/.

Most már magyarázni tudjuk a gyűrűfelnyílás sajátos alakulását. Minden kétséget kizárólag a 6a-izomerből sav hatására a megfelelő immóniumsó /24/ képződik, ami tovább alakul és 1b dihidro-izokinolin származékot szolgáltat. A közbelső termék jellegét jól bizonyítja a 8. ábrán látható maximum görbe. Utalunk most arra, hogy ez is bizonyítja a feltételezett reakciómechanizmust.

A 6b és 6c-izomernél azonban más a helyzet. Az immóniumsó-koncentráció görbék sajátos, az epimerizáció útján keletkező 6a-izomer mennyiségével összhangba hozható lefutásából arra következtethetünk, hogy az immóniumsó a 6a-izomertől ered. Látható, hogy a savas kezelés első tíz órájában az epimerizáció még 20-30 %-os csupán, így az adatok viselkedése jellemző még az egyes epimerekre. Ezen az alapon állíthatjuk, hogy a 6a-izomer gyűrűrendszere nyílik fel a legkönnyebben. Az átmeneti termék, a 24 immóniumsó ki is mutatható.

Mindezekből levonható: a 6a-izomer ilyen viselkedése szterikus faktoroknak tulajdonítható. A többihez képest ennél az alakzatnál van a legközelebb az 1. sz. szénatom a gyűrűrendszer 11. pozíciójához.

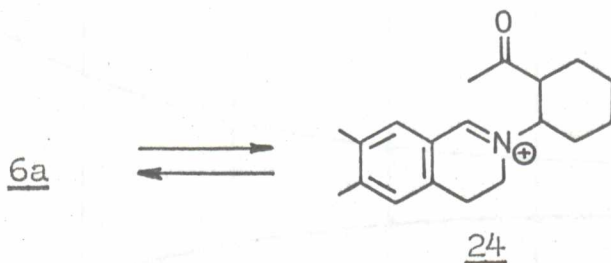
összetétel



9. ábra



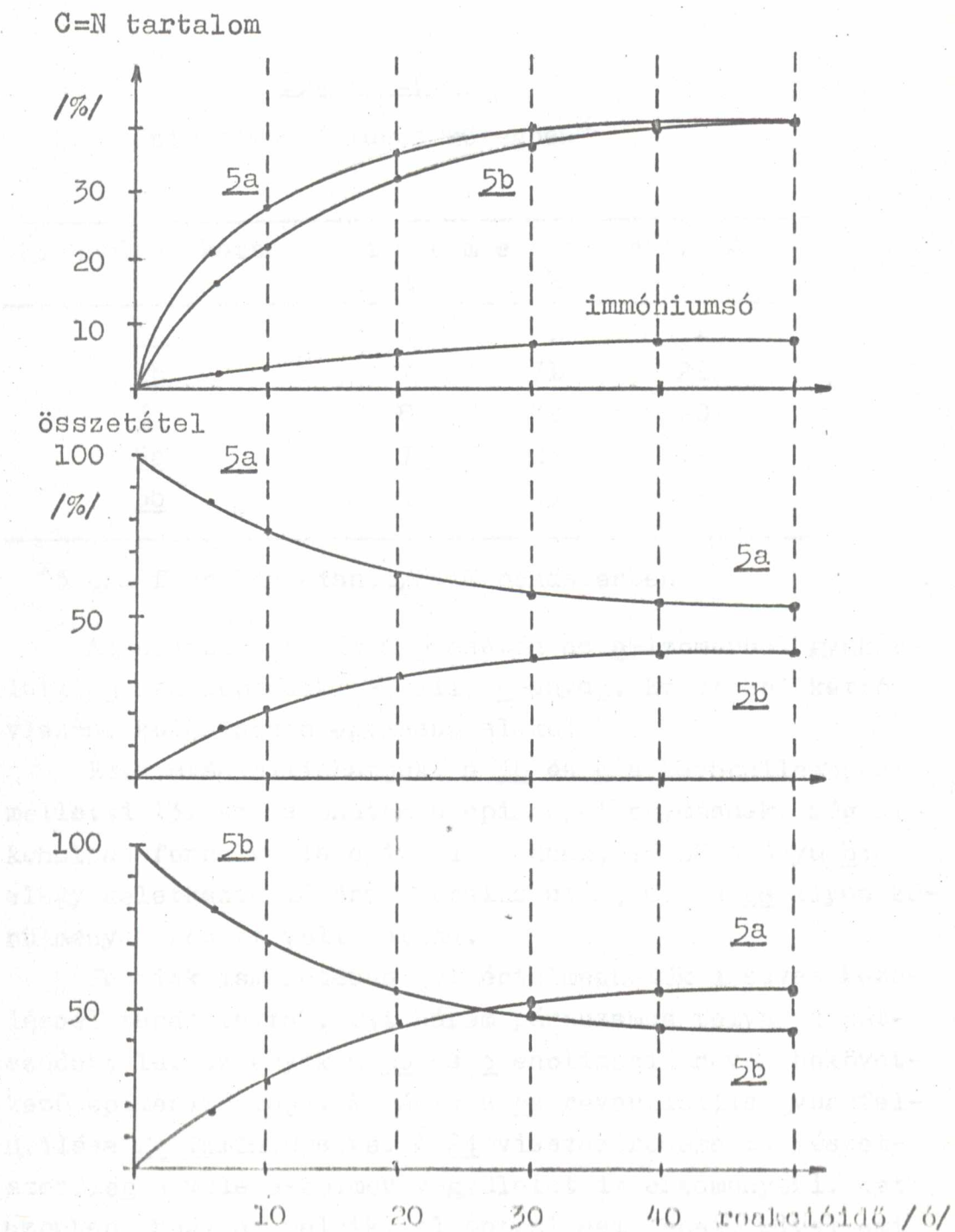
Az öttagu D-gyűrűt tartalmazó származékok, az 5a- és b-izomerek, savban főzve szintén átalakulnak egymásba, 60 % a és 40 % b összetételű elegyet kapunk. Várakozásunkkal ellentétben a két izomer a gyűrűfelnyílás tekintetében azonosan viselkedik. Az immóniumsó-koncentráció mindkettőnél alacsony, a gyűrűrendszer szétesése pedig nagymérvű /10. ábra/.



Megengedhető az a következtetés, hogy a két izomer a gyűrűfelnyílás helyénél /1. és 11. pozíció/ azonos térgátlással bír.

A tények alapján az egymásba alakulás módja tekintetében /enolizáció vagy felnyílás/ nem lehet dönteni, így még nem tudjuk, hogy 5 és 6 izomerek melyik szénatomon epimerjei egymásnak.

Vegyületeink viselkedését bázikus közegben is vizsgáltuk. Az epimerizáció ilyenkor is bekövetkezett. Az egyensúlyi elegyek összetételét a 13. táblázat tartalmazza.



10. ábra

13. táblázat

Epimerizáció lugos közegben<sup>x</sup>

Kiindulási keton	i z o m e r t a r t. %		
	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>
<u>6a</u>	96	3	1
<u>6b</u>	7	71	22
<u>6c</u>	8	72	20
<u>5a</u>	77	23	-
<u>5b</u>	75	25	-

<sup>x</sup>5 óra forralás etanol/NaOH rendszerben

Az adatok szerint a 6 esetén az a-izomerből gyakorlatilag nem képződik b-, ill. c-anyag. Ez utóbbi kettő viszont kölcsönösen egymásba alakul.

Ezek után állíthatjuk, a 6b és c a karbonilcsoport melletti 13. sz. szénatomon epimerjei egymásnak. Még alkoholban forralva is epimerizálódnak, 75:25 arányu b:c elegy keletkezik 10 óra forralás után, míg a 6a ilyen körülmények között változatlan.

Fentiek ismeretében jól értelmezhetők a savas kezelésnél tapasztaltak. Ott három párhuzamos folyamat játszódott le. Az egyik a 6b és c enolizáció révén bekövetkező epimerizációja. A másik a 6a reverzibilis gyűrűfelnyílása 24 immóniumsóvá. A 24 visszazáródása természetesen a vele 9-epimer vegyületet is eredményezi. Azt azonban, hogy az melyik, eldönteni nem lehet, mivel ami keletkezne, a 6b és c ilyen körülmények között epimerizálódik, és a végeredmény egy hármas elegy. A harmadik reakció a gyűrűrendszer irreverzibilis szétesése.

Az 5-izomerek lugos közegben szintén átalakulnak egymásba, tehát ezen az alapon e kettő is lehet 13-epimer.

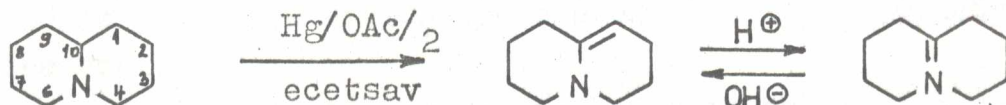


Az epimerizációs viszonyok feltárása a 6-izomerek-nél a szerkezetazonosítás szempontjából értékes információt adott. A 6b és 6c keton 13-epimer pár.

A 6a-izomer 9-epimerjét a gyűrűfelnyílás révén nem lehetett megtalálni, dehidrogénezés útján próbáltuk megkeresni.

### Dehidrogénezés

A kinolizidinvázak alkaloidoknál a hidfő szénatom konfigurációját sok esetben sikerült dehidrogénezés révén bizonyítani. Leonard és munkatársai /112/ közöltek egy módszert merkuri-acetáttal történő oxidációra, amely során a kinolizidin-vázon - szelektíven az 1/10/ helyzetben - kettőskötés épül ki.

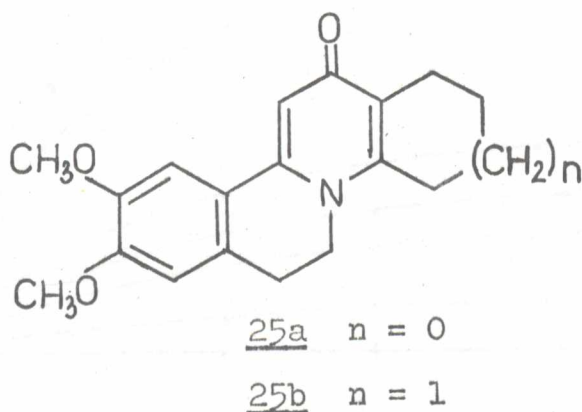


A folyamat transz anelláció esetén gyorsabban játszódik le, mint cisz kinolizidineknél /113/.

A 8-azaszteroidok szerkezetanalízisének is használták ezt a módszert. Mint láttuk, a XXXVI izomerek szerkezetét sikerült így bizonyítani /8/. Meyers és Reine /107/ jelentős különbséget talált a transz és cisz B/C kapcsolatu XXXIX származékok oxidálódási sebessége között.

Az ismerttetett módszer alkalmasnak ígérkezett a 6a keton 9-epimerjének megkeresésére. Ez esetben mindkettőből azonos 9/11/-dehidro-vegyületnek kell keletkeznie.

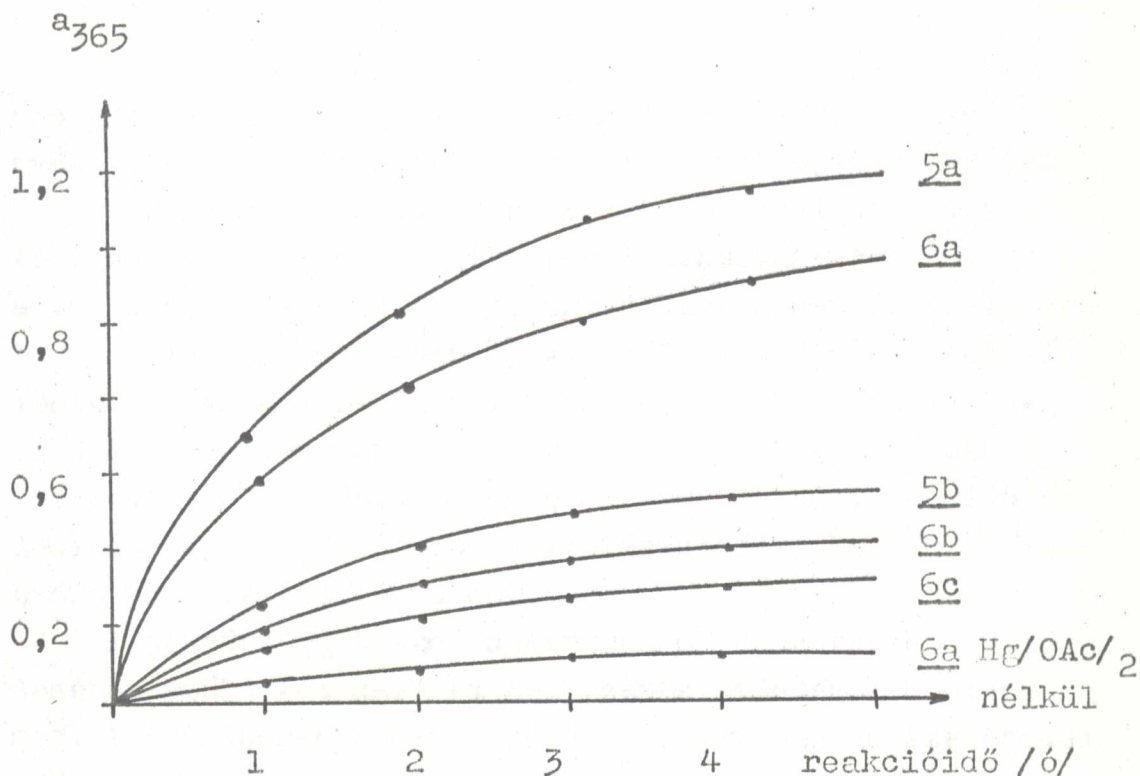
A 6 ketonok merkuri-acetátos oxidációjánál azonban mindhárom izomer esetén azonos terméket /25b/ különítettünk el.



Az 5 ketonok esetén 25a dienon keletkezett mindkét izomerből.

A 25 szerkezetét egyébként a fentieken kívül a tömegspektrumok is bizonyítják, a kiinduláshoz képest négy hidrogénatom hiányát mutatva. A vegyületek karakterisztikus UV és IR spektruma megfelel az erősen konjugált rendszernek, és jó egyezést mutat Strandmann és társai /10/ által leírt hasonló strukturájú háromgyűrűs származék adataival. Így tehát nem sikerült a kívánt 9/11/-dehidro-származékot előállítani.

Az oxidációk egymáshoz képest azonban eltérő sebességgel játszódtak le. A reakciókat UV-spektroszkópiával követve megállapítható volt, hogy az 5a, ill. a 6a gyorsabban reagál, mint az izomerjeik /11. ábra/.



11. ábra

A szelektív dehidrogénezést 2,3-diklór-5,6-diciano-kinon /DDQ/ oxidálószerrel sikerült megvalósítani. Az izomereket benzolban a reagenssel forralva a 6a és 6c-ből azonos, míg a 6b esetén eltérő terméket kaptunk. A keletkezett két anyag izomer volt. Molekulasúlyuk és összetételük - a kiinduláshoz képest egy hidrogén molekula hiányzik - megegyezett. Infravörös és ultraibolya spektrumokból megállapítható, hogy a kettőskötés a 9. és 11. sz. szénatom között épült ki.

A fentiekből következik: a 6a és 6c keton a 9. sz. szénatomon epimerjei egymásnak, azaz bennük a C/D gyűrűanelláció egyforma, a 6b-nél viszont eltérő.

Miután az anyagokat elkülönítettük, bizonyítást nyert, hogy a merkuri-acetátos dehidrogénezéssel is keletkeznek, csak éppen izolálni nem tudtuk azokat. Menyiségük kezdetben nő, majd csökken. Az előző ábrán az

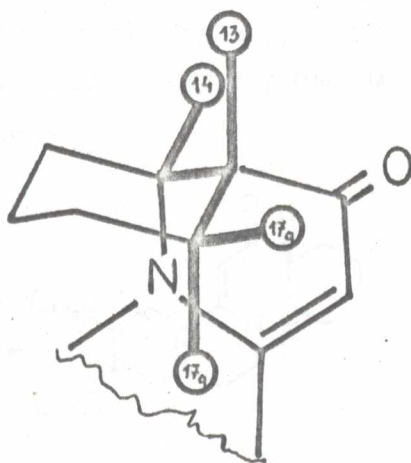


abszorpció a 9/11/-dehidro-származékok mennyiségével arányos, mivel 25a és 25b 317 nm felett nem nyel el UV fényt.

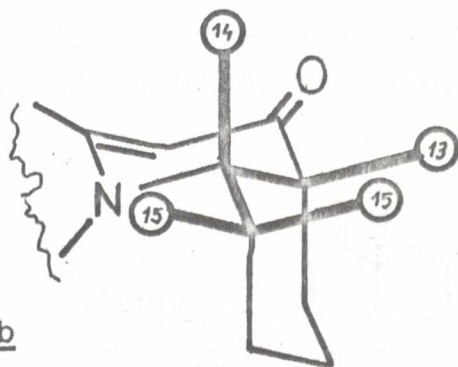
A dehidrogénezett származékok pmr-analizise további értékes információt adott a megoldáshoz. A spektrumokból a =CH sáv jól azonosítható, ugyanakkor a H-9 és H<sub>2</sub>-11 protonok jelei az integrált spektrumok tanúsága szerint eltűntek. Együttal megfigyelhető, hogy az ujonnan kialakított kettőskötés anizotróp árnyékolása következtében a H-1 kémiai eltolódása jelentősen megnövekedett a kiindulásihoz képest. Mindezek is alátámasztják, hogy 9/11/-dehidro vegyületekkel van dolgunk.

A dehidro-6b keton spektrumán a térszerkezet jellemzéséhez szükséges H-13 és H-14 sávok átfedésben jelennek meg. A trifluor-ecetsavas sójának spektrumában szerencsés módon ezek elkülönülnek. Kettős rezonancia mérések sorozatával bizonyítható, hogy a H-13 protonnak egy 10 és két 3 Hz-es csatolása van, ami megfelel egy axiális és két gauche szomszédos hidrogénnek.

A H-14 proton ugyanakkor egy-egy 6, 3 és 2 Hz-es csatolással rendelkezik, ami három gauche helyzetű szomszédnak felel meg.



H-13 környezete

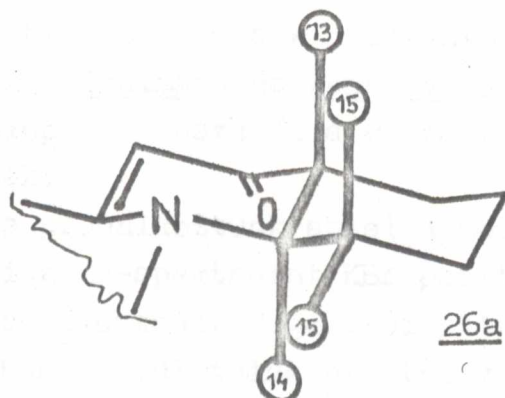


26b

H-14 környezete

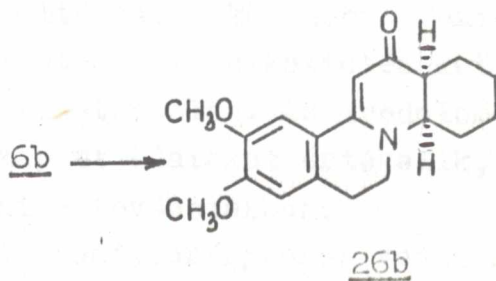
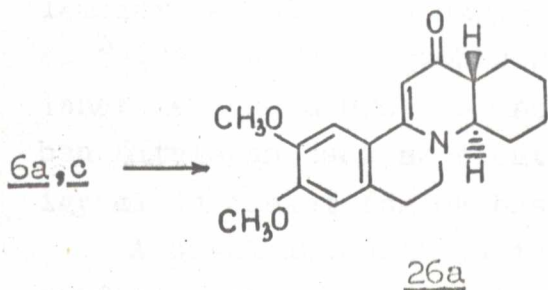
Látható tehát, hogy a H-13 és H-14 között gauche viszony van, következésképpen a C/D gyűrűkapcsolat cisz. A 6b-ből a 26b oxidált termék keletkezett.

Ezek után adódik, hogy a dehidro-6a, ill. -6c származék csak a megfelelő transz vegyület, 26a lehet. A pmr-spektrum is ezt bizonyítja. Bár a H-14 sávja elkülönülten jelenik meg, elsőrendű analízis nem végezhető el /a só esetén sem/, mivel a sáv egy ABMX spektrum X-része, melynek analíziséhez az ABM rendszer ismerete is szükséges. Ez az erős átfedések miatt meghiúsult. A H-14 jel szélessége alapján állítható, hogy a kérdéses protonnak két nagy csatolási transz helyzetű és egy gauche szomszédja van.



26a H-14 környezete

Következik tehát, hogy a H-13 és H-14 transz axiális helyzetű kell legyen, ami a transz C/D gyűrűkapcsolatnak felel meg.



Az eddigi eredményeket figyelembe véve - 6c és 6b 13-epimerek, valamint 6a és 6c transz, míg 6b cisz C/D gyűrűkapcsolattal rendelkeznek - a szerkezetazonosításhoz két változat között kell dönteni. Az első: normál-konfigurációju a 6c és pszeudo a 6a, ekkor allo a 6b keton. A második: normál a 6a és pszeudo a 6c, a 6b keton pedig epiallo konfigurációju. Az alternatívák között választani a B/C gyűrűkapcsolat és a H-9 konformációjának megállapítása révén lehet.

A térszerkezeti viszonyok bemutatásánál már láttuk, hogy a pszeudo-konfiguráció csakis cisz-gyűrűanelláció révén valósulhat meg, a H-9 pedig ekvatoriális állásu.

#### A B/C gyűrűkapcsolat

Mint bemutattuk, a kinolizinváz illeszkedésének meghatározására Bohlmann és Wenkert /98, 99/ infravörös spektroszkópiai módszerét a 8-azaszteroidoknál is sikerrel alkalmazták.

Mi is próbálkoztunk ezzel a módszerrel. Felvettük vegyületeink IR-spektrumát KBr pasztillában és 8 %-os kloroformos oldatban. Megállapítottuk, hogy a kérdéses tartományban vegyületeink oldatát vizsgálva,  $2760\text{ cm}^{-1}$  és  $2820\text{ cm}^{-1}$  hullámhossznál jelentkezett sáv. Az előző a szimmetrikus, míg a második az aszimmetrikus vegyértékrezgés következtében jelenik meg. Az adatok jól egyeznek a spartein sorban mértekkel /111/. Szilárd fázisban a hullámszám tekintetében nagyobb az eltérés. A különböző fázisu felvételekből legtöbbször ellentétes következtetéseket lehet levonni a B/C anellációra vonatkozólag. Az irodalomban általában csak az oldatban kapott adatokat értékelik, így mi is ezeket fogjuk használni a továbbiakban.

A sávok intenzitása is döntő, amit arányosnak vesznek a nitrogénatom magános elektronpárjával transz axiális hely-



zetben lévő szomszédos hidrogének számával /111/.

Az összehasonlítás kedvéért - ha tehetjük - a felvételeket azonos töménységű kloroformos oldatból készítettük el. A Bohlmann-sávok intenzitását becsléssel megállapítva, erős /+++/, közepes /++/ és gyenge /+/, valamint sáv nincs /0/ kategóriába soroltuk a spektrumokat. Az intenzitásokat a  $2700-2820\text{ cm}^{-1}$  görbe rész alatti terület planimetrálásával is meghatároztuk. Az értékek jól egyeztek a becslésekkel. A 14. táblázatból látható, hogy a sávval rendelkező izomerek adatai tág határok között /10-200 %/ nagyobbak a Bohlmann-sávval nem rendelkezőknél. Az irodalom /101/ 20 %-os eltérésről tesz említést.

A kinolizin konformációra vonatkozó következtetések levonása előtt felhívjuk a figyelmet két érdekességre, melyet szintén ez a táblázat tükröz.

Először - a homológokon belül - a sávok intenzitása a D-gyűrű tagszámának növelésével csökken. Ennek természetes oka, hogy a gyűrű nagysága deformálja a jelenséget okozó kötésszögeket. Ez pedig a sávok eltűnését eredményezi /101/.

Másodszor: a példáknál az említetteken kívül más is okoz "Bohlmann-sávot", mégpedig a metiléndioxi, ill. az etoxi-csoport oxigén melletti C-H kötése.

Mindezekből következik, hogy ez a módszer esetünkben fenntartásokkal kezelendő. Az izomereket természetesen csak egymással szabad összehasonlítani, sávok megléte, vagy hiánya egy soron belül sem utal biztosan az anellációra.

A Bohlmann-sávok és a merkuri-acetátos oxidációk sebességének /11. ábra/ összevetéséből azonban állitható, hogy az 5a és 6a izomer transz-kinolizidinvázat tartalmaz. Valószínűsíthető továbbá, hogy a 4a, 8a és 12a ketonokban is transz a B/C gyűrűkapcsolat. A többi anyagnál bizonytalan értékű lenne a következtetésünk.

14. táblázat

Oldatban lévő Bohlmann-sávok intenzitása

Származék	izomer	I n t e n z i t á s		
		becsült	planimetrált cm <sup>2</sup>	%
<u>5</u>	a	+++	32	290
	b	0	11	100
<u>6</u>	a	+	24	126
	b	0	19	100
	c	0	18	100
<u>7</u>	a	0	13	100
	b	0	13	100
<u>8</u>	a	+++	38	140
	b	++	26	100
<u>9</u>	a	++	26	100
	b	++	26	100
<u>10</u>	a	+	21	100
	b	+	20	100
<u>11</u>	a	+++	38	110
	b	++	34	100
<u>12</u>	a	+	28	140
	b	0	22	100
	c	0	21	100
<u>4</u>	a	++	28	130
	b	0	22	100
<u>12</u>	a	0	19	100
	b	0	19	100

A cisz B/C gyűrűkapcsolatra a Bohlmann sávok hiánya utal. Valaminek a hiányát bizonyítani önmagában is nehéz feladat. A szerkezetazonosításhoz pedig nekünk éppen a cisz anelláció bizonyítása a perdöntő. Erre a pmr spektroszkópia alkalmasabbnak látszik, annál is inkább, mert szerencsés esetben közvetlen információt kaphatunk a bennünket érdeklő H-9 térállására vonatkozóan.

Ismeretes, hogy benzo/a/-kinolizidinek anguláris protonja a transz konformer esetén magasabb  $\delta$  3,8 alatt/, a cisz konformereknél alacsonyabb térerőnél rezonál. A jel felhasadásából a cisz-kinolizidin esetén meg lehet különböztetni az axiális /kvartett/, ill. az ekvatoriális /triplett/ anguláris hidrogént tartalmazó konformert /100/.

A 15. táblázat adataiból látszik, hogy a fentiekben kiemelt a-izomereken kívül az összes a-izomer H-9 protonja a megfelelő izomerekhez képest magasabb térerőnél rezonál. Így állíthatjuk, hogy az összes a-izomer transz B/C gyűrűkapcsolattal rendelkezik. Ezek a kémiai eltolódás értékek az irodalomban megadott határtól eltérnek. Összehasonlítást csak az izomereken belül szabad tenni.

A b- és c-izomerekben ez a gyűrűanelláció cisz. A H-9 jele több esetben a metoxi-csoport sávjaival fedésben jelentkezett. Ilyenkor a csatolások láthatóvá tétele végett Eu/dpm/<sub>3</sub> shift reagens jelenlétében készítettünk felvételeket. A komplex metoxi-csoportokon kötődik elsősorban. Kettős-rezonancia kísérletekkel meghatározható volt a H-9 csatolási partnerének /H<sub>2</sub>-11/ kémiai eltolódása. Megállapíthattuk, hogy ez utóbbi AB spin-kapcsolatban van.

Következik ebből, hogy a H-9 jele egy ABX spektrum X része. Így a spektrumról a csatolási állandók összege:  $/J_{AX} + J_{BX}/$  olvasható le. Ebből, vagy a jel alakjából is rögzíthető a konformáció.



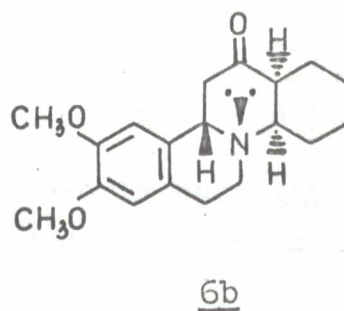
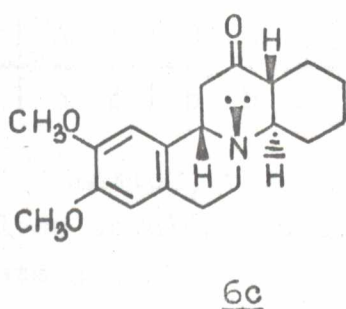
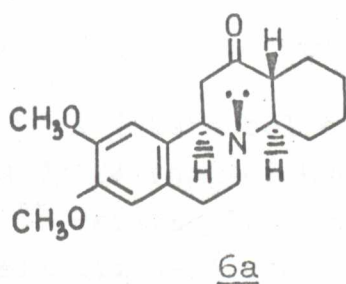
15. táblázat  
A H-9 kémiai eltolódása

vegyület	$\delta$ értékek $\text{CDCl}_3$ -ban		
	izomer: <u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>
<u>3</u>	4,02 q		
<u>5</u>	3,80 q	4,15 q	
<u>8</u>	3,92 q	4,12 q	
<u>11</u>	3,9	4,1	
<u>13</u>	3,08 q	3,62 q	
<u>15</u>	3,78 q	3,90 q	
<u>4</u>	3,90 q	4,30 q	
<u>6</u>	3,88 q	4,24 q	4,75 t
<u>9</u>	3,90 q	4,18 q	
<u>12</u>	3,9	4,2	4,59 t
<u>16</u>			4,65 t
<u>7</u>	4,10 q	4,13 q	
<u>10</u>	4,00 q	4,16 q	

Az anguláris H-9 hidrogén az a- és b-izomerek esetén a C-gyűrűben axiális térállású. A c-anyagokban viszont a rezonancia jel triplett felhasadást mutat, bizonyítva ezzel a H-9 ekvatoriális helyzetét. Láttuk, hogy a b- és c-izomerekben a B/C gyűrűkapcsolat egyformán cisz, a H-9 konformációja viszont eltérő. A különböző hőmérsékleteken felvett pmr-spektrumok alapján, melyek a 6b ketonból készültek, megállapíthatjuk, hogy ez az anyag nem tartalmaz sem transz, sem H-9 ekvatoriális cisz konformert.

Ezek után folytassuk a 6 izomerek szerkezetazonosságát. Az eddigiekből és a pmr vizsgálatokból egyértelműen következik, hogy a 6c anyag csak pszeudo konfigurációju

lehet, mivel a C/D gyűrűkapcsolat benne transz, továbbá a B/C gyűrűk cisz illeszkedésűek, ekvatoriális H-9 atommal. Ezen az alapon a két megmaradt változatból a második a helyes: normál a 6a, pszeudo a 6c, valamint epiallo konfigurációjú a 6b keton.



A B/C gyűrűk illeszkedését is bizonyítottuk egyben: a 6a transz, a 6c és 6b keton cisz kinolizidinvázat tartalmaz. Megjegyezzük, hogy a kinolizidinváz illeszkedését a spektrális bizonyítékokon túl, a merkuri-acetátos oxidációnál tapasztalt sebességkülönbség is alátámasztja.

A többi D-homo sorba tartozó származék /4, 9, 12, 16/ a 6 ketontól csak az A-gyűrű szubsztituenseiben tér el, így jogunk van feltételezni, hogy azoknál is az a-izomer a normál, a c-anyag a pszeudo és a b pedig epiallo konfigurációjú.

## A 6 ketonok szerkezetmeghatározásának összefoglalása

Összefoglalva is bemutatjuk a 6 diasztereoizomerek szerkezetmeghatározását. A négy lehetséges konfigurációt úgy írjuk fel, hogy a 13-epimerek egymás mellé, a 9-epi vegyületek pedig egymás alá kerüljenek:

<u>normál</u>	<u>allo</u>
<u>pszeudo</u>	<u>epiallo</u>

A 6 ketonból elvileg kapható négy anyagot /a, b, c és d/ 24 variációban írhatjuk fel.

Bebizonyítottuk, hogy a 6b és 6c a karbonilcsoport melletti C-13 szénatomon epimerek. Ezt a feltételt a variációkból az alábbi nyolc teljesíti:

a   d	a   d	d   a	d   a	b   c	b   c	c   b	c   b
b   c	c   b	b   c	c   b	a   d	d   a	a   d	d   a

Láttuk, hogy a 6a és 6c viszont 9-epimerek, így négy olyan megoldás marad, ahol egy izomer szerkezetének ismerete a többi konfigurációját is megadja:

a   d	d   a	b   c	c   b
c   b	b   c	d   a	a   d

Kiderítettük, hogy a C/D gyűrűkapcsolat a 6a és 6c-ben transz, míg a 6b-nél cisz. Ennek megfelelően csak két változat marad:

a   d	c   b
c   b	a   d

A megoldást a B/C anelláció és a H-9 konformációja /6c cisz és ekvatoriális/ alapján választottuk ki.

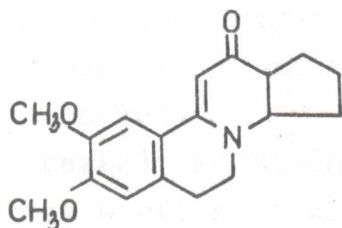
a   d
c   b



### Az 5 ketonok szerkezetmeghatározása

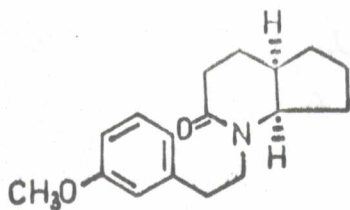
Hasonló gondolatmenet szerint határoztuk meg az 5 keton-izomerek térszerkezetét is. Már láttuk, hogy protikus vagy bázikus közegben az epimerizáció bekövetkezik. Ezen az alapon 5a és 5b egyformán lehet 9-, ill. 13-epimerpár. A kettő között dönteni a 9/11/-dehidro származékok tanulmányozásán keresztül lehet. A merkuri-acetátos oxidáció itt sem adta a várt származékot, 25a keletkezett.

A homológnál bevált dehidrogénezéssel /DDQ/ itt mindkettő esetén ugyanazt a terméket /27/ kaptuk, így az 5a és 5b 9-epimer párnak bizonyult.

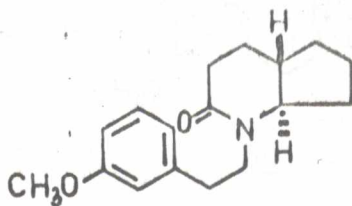


27

A C/D gyűrűkapcsolat meghatározására összehasonlítás révén is van lehetőség. Már láttuk, hogy a Brown-Meltzer-féle 8-azaszteroid szintézisben /102/ a cisz /XXIVa, b/ és transz /XXIVc/ C/D anellált vegyület, jól definiált /1.17.o./ külön utakon képződik. A leírt módon előállítottuk a 2,3-dimetoxi-származékokat, 28-at és 29 keveréket. Az előző, a XXVb-vel analóg transz-laktámból készült, így normál konfigurációju volt.

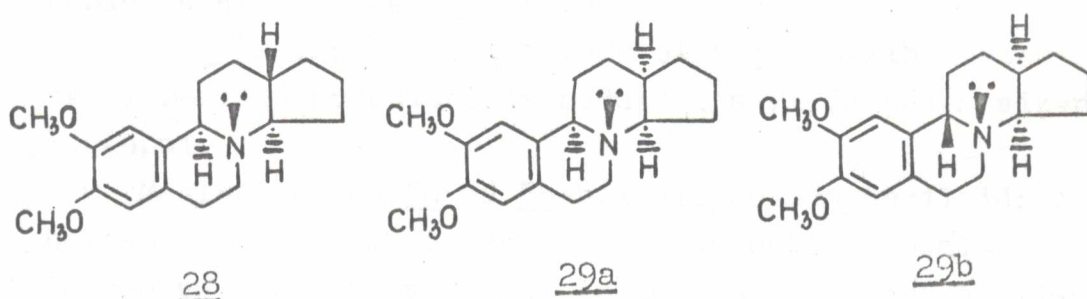


XXVa



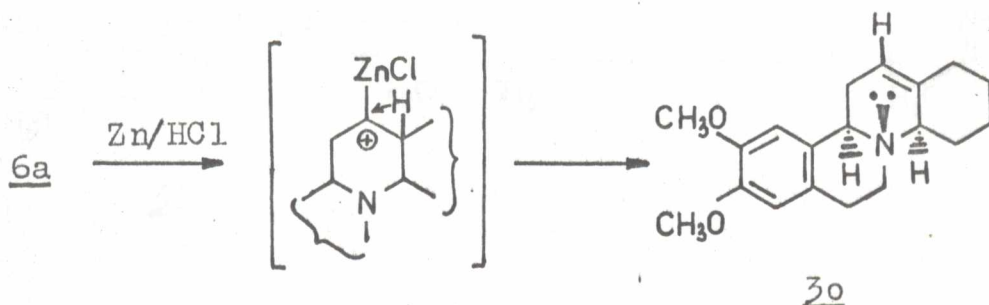
XXVb

A megfelelő cisz-laktámból kaptuk a 29 keveréket, amelyből kromatográfiával a 29b-t elkülönítettük. Ez az anyag nem rendelkezett Bohlmann-sávval, ezért csakis epiallo konfigurációju lehet.



Az összevetés akkor lehetséges, ha az 5 ketonból a 12-oxocsoportot eltávolítjuk. Ennek érdekében több módszert kellett kipróbálni.

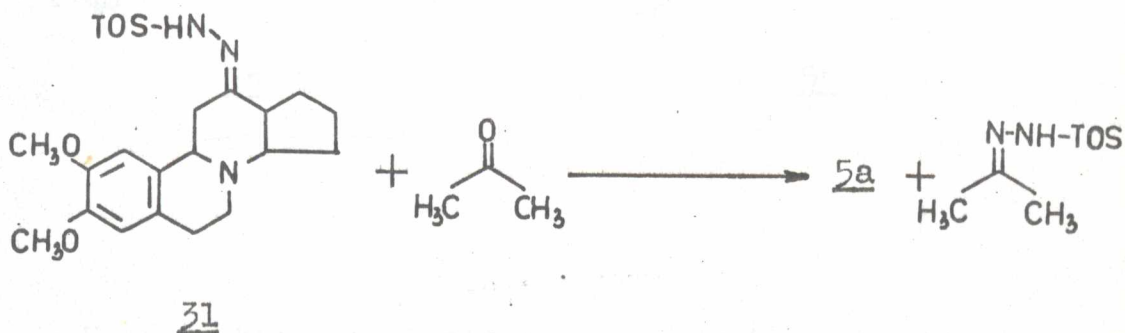
A Huang-Minlon reakció körülményei között az anyagok elbomlottak. A megfelelő hidrazonok a DMSO/K-tercier-butilát rendszerben /115/ nem redukálódtak. A Clemensen-redukció során több anyag keletkezett egymás mellett, melyeknek elválasztása nem sikerült. A D-homo sorba tartozó analogonnál /6a/ egyébként ilyen körülmények között főtermékként nem a kívánt származék izolálható, hanem a 30 dehidro vegyület. Az ilyen átalakulást a Clemensen-redukció mellékreakciójaként tartják számon /116/.



A 30 szerkezetére tömegspektrumából következtettünk, mely szerint a molekulasúly megfelel a felirtnak. A báziscsucs / m/e : 191 / a 30 szerkezetből retro-Diels-Alder reakcióval vezethető le, és uralkodó jellege egyben a kettőskötés helyzetét is bizonyítja. A többi spektroszkópai adat is a fentieket támasztja alá.

Az 2 ketonból a célvegyületet a 31 tozilhidrazon nátrium-ciano-borohidrides redukciója /117/ révén sikerült megkapni.

Meglepő módon 5a és 5b-ből alkoholban tozilhidrazid hatására ugyanaz az anyag /31/ képződött. Az átalakulás 5a esetén gyorsabb volt. Az epimerizációt - ami a jelentőséget okozta - a körülmények változtatásával sem sikerült kikerülni. Ketonná történő visszaalakítással kívántuk bizonyítani, hogy melyik izomer hidrazonja keletkezett. A redox-módszerek szóba se jöhettek, egyedül a Sacks-Fuchs által leírt /118/ kicserélődési reakciót találtuk alkalmasnak. Acetonban 31-et bórtrifluorid-éterát jelenlétében állni hagytuk, amikor is 5a keletkezett, egy kevés b-izomer mellett. Ez utóbbi a már meglévő keton izomerizációjából eredt.



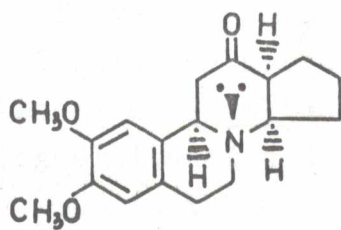


A tozilhidrazon /31/ redukciója két anyagot eredményezett, melyek azonosnak bizonyultak az autentikus 29a és 29b vegyületekkel. A transz C/D kapcsolattal rendelkező 28-at nem lehetett kimutatni.

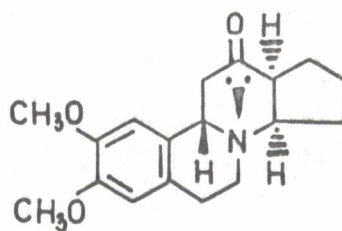
Az összevetés eredményeként valószínűsíthetjük, hogy a 31 hidrazon és az 5a keton esetén cisz a C/D anelláció. Előzőleg már láttuk, hogy az 5a és b ketonok 9-epi vegyületek, így az utóbbi is ilyen gyűrűkapcsolattal kell, hogy rendelkezzen. Az 5 ketonok tehát allo és epiallo konfigurációjúak.

A kinolizidinváz illeszkedése alapján választani lehet, az 5a transz-kinolizidin származék, amire a Bohlmann-sávokból, H-9 pmr jeléből és az oxidálódás relatív sebességéből következtethetünk. Az 5b ugyanezek alapján cisz-vegyület, a H-9 axiális állásu.

Ezek alapján állíthatjuk: az 5a allo, míg az 5b epiallo konfigurációjú.



5a



5b

Ugyanez kiterjeszthető a - csak az A-gyűrű szubsztituenseiben eltérő - 3, 8, 11, 13 és 15 vegyületekre is.

Az általunk szintetizált 8-azagonán-vázás ketonok szerkezetének meghatározását csak azoknál a származékoknál végeztük el eddig, melyek a 7 és 11 sz. szénatomon csak hidrogéneket tartalmaztak, és D-gyűrűjük öt- vagy hattagú volt. Az említett helyeken metilcsoporttal rendelkező, négy, ill. öt királis szénatomot tartalmazó vegyületek /17-23/ meghatározásával a disszertáció már nem foglalkozik. A D-dihomo-származékok /7, 10/ térszerkezetének felderítése pedig még folyamatban van.

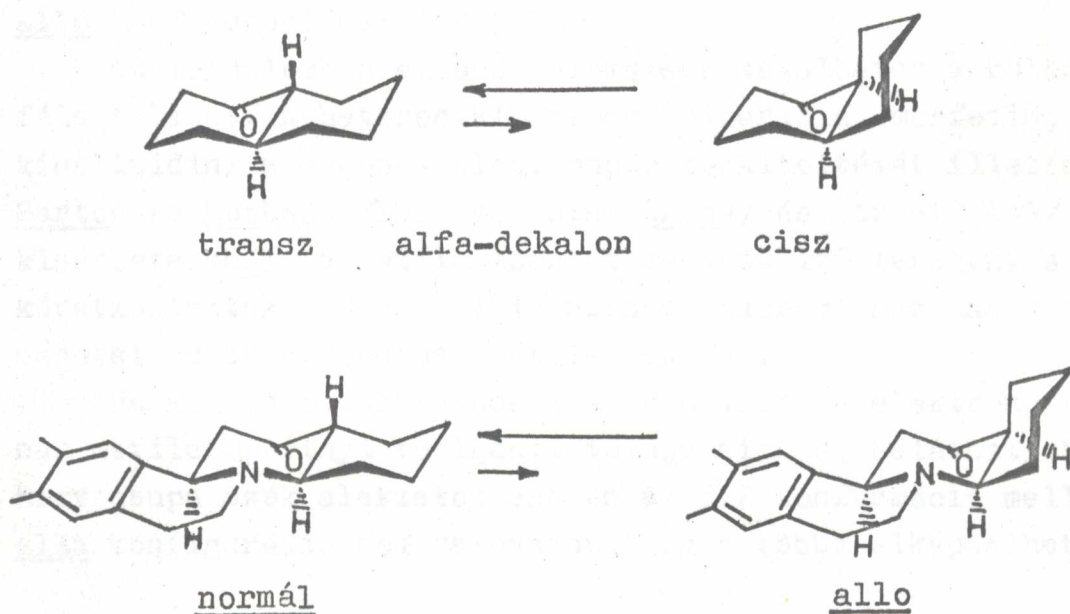
#### A hiányzó izomerekről

A szerkezetmeghatározások ismertetése után azok eredményeit összefüggéseikben is megtárgyaljuk. Mint láttuk, a négy lehetséges konfiguráció egy sorozaton belül, együtt nem fordul elő. Epimerizációval sem sikerült a hiányzó izomereket megkapni. Megengedhető az a következtetés, hogy ezt nem az ügyetlenségünk, hanem strukturális tényezők okozták.

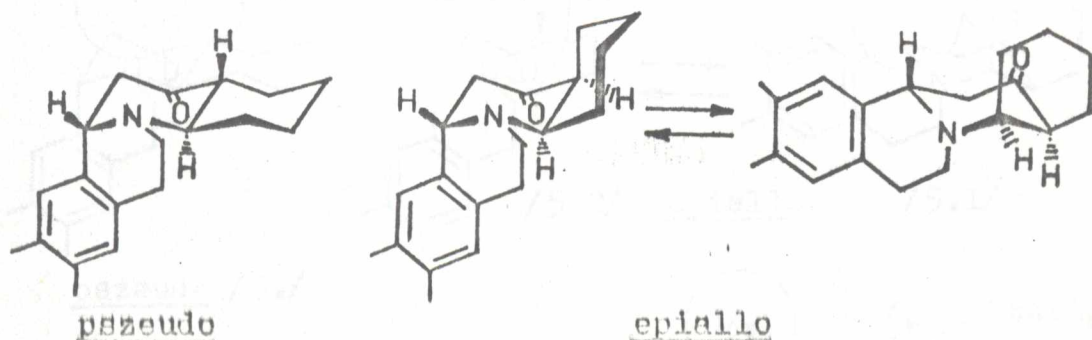
Termodinamikai oka lehet annak, hogy a 6 keton esetén az allo izomer nem képződik, csak a másik három, míg az 5 ketonnál az epiallo mellett éppen az allo konfigurációjú anyag állitható elő, viszont a két C/D transz anellált nem.

Bemutattuk már az egyes konfigurációk relatív stabilitására utaló becslésünket. A 12. táblázat adatai alapján a normál kedvezményezettebb az allonál, az epiallo pedig a pszeudo konfigurációnál. Az egymással összevetett két-két szerkezet a 13 sz. szénatomon különbözik egymástól, így enolizáció útján - mint már láttuk - az ilyen anyagok átalakulhatnak egymásba. A 6 keton C- és D-gyűrűje a nitrogénatomtól eltekintve az alfa-dekalonnal analóg. A két lehetséges sztereoizomer itt is enolizáció révén epimerizálódhat. Megállapították, hogy a transz-izomer a stabi-

lisabb /155/. A termodinamikai egyensúly helyzetét a teljesen azonosan illesztett B-gyűrű nem befolyásolhatja, így ebből is azt vonhatjuk le, hogy az allo konfiguráció kevésbé valószínű.



A másik két elrendeződésnél azonban más a helyzet, mivel a B-gyűrű eltérő módon is kapcsolódhat. Az egyik konformerjében a terjedelmes "fenil"-rész ekvatoriális is lehet. A C/D cisz anellált epiallo konfiguráció válik stabilabbá.

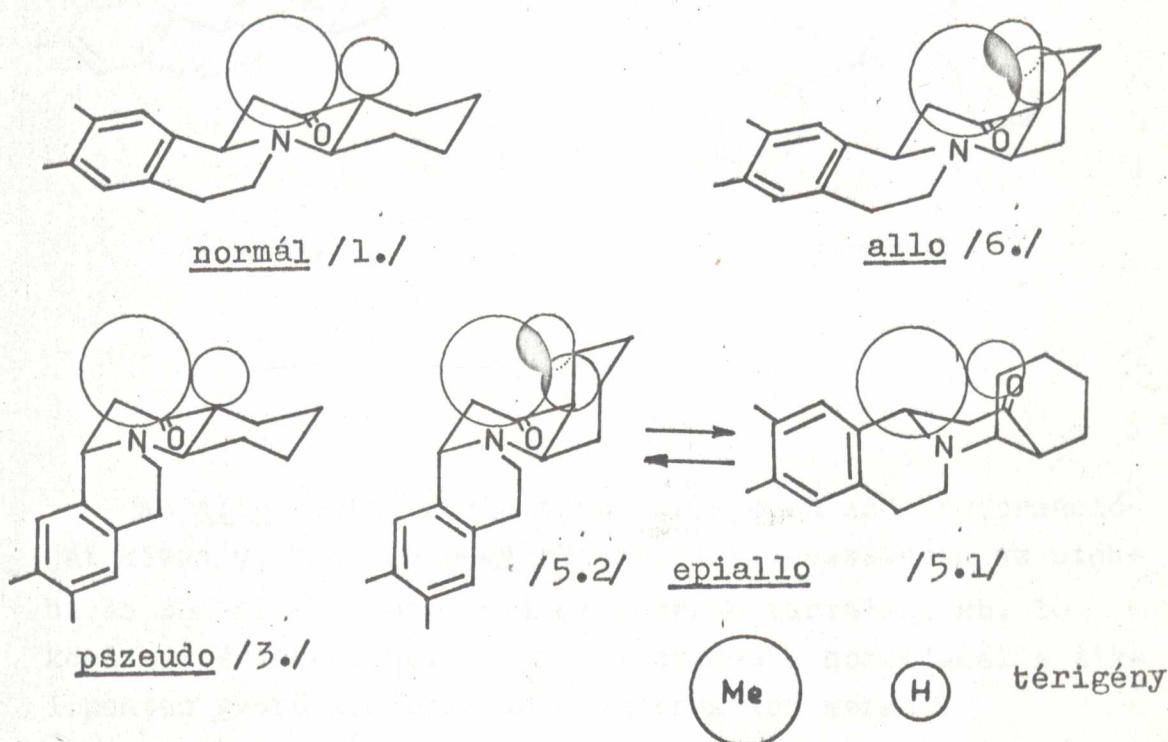




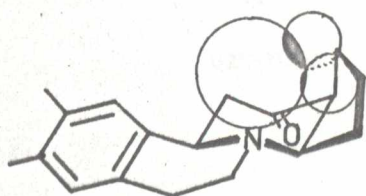
A 6 ketonnál az allo konfiguráció kizárásához még egy dolgot kell figyelembe vennünk. A térszerkezeti viszonyok bemutatásánál /1. 46. old./ egy kritikus elhanyagolással éltünk, nevezetesen a nitrogénatom magános elektronpárját úgy tekintettük, mint egy hidrogénatomot. Az ebből származó hiba az 5.2 konformáció mellett éppen az allo konfigurációnál lép fel.

Az irodalomban eltérő vélemények találhatók a különféle telített N-heterociklusokban /piperidin, morfolin, kinolizidin/ a magános elektronpár térkitöltését illetően. Barton és Cookson /152/ valamint Aroney és társai /153/ kísérleteikből a metilcsoportot megközelítő térigényre következtettek. Mások /154/ azonban hidrogénhez hasonló méretet és kölcsönhatást tételeztek fel.

Ha most a molekulamodellekben a magános elektronpárnak metilcsoportnyi térigényt tulajdonítunk, beláthatjuk, hogy csupa szék alakzatok esetén az 5.2 konformáció mellett allo konfiguráció nem valószínű, míg a többi elképzelhető.

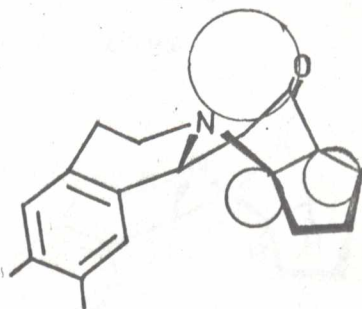


Térjünk át most az alacsonyabb homológ, az 5 keton termodinamikai viszonyainak rövid taglalására. A 48. oldalon szereplő kölcsönhatás értékeket a hattagu D-gyűrűvel rendelkező modellek felhasználásával kaptuk. Az öttagu gyűrű kisebb, a kritikus atomok - a magános elektronpár és H-17, ill. H-16, valamint a H-11 és H-17 - közötti távolságok 15-20 %-kal nagyobbak. Az ebből származó lényeges eltérés szintén csak az allo konfigurációnál mutatkozik meg. Az ábra tanúsága szerint a magános elektronnak már nagyobb hely jut, tehát az allo valószínűsége növekszik a homológhoz képest. Így azonban ez az elrendeződés még zsufolt. Ha a modell C-gyűrűje kád-alkatu, a magános elektronpár számára már elegendő hely áll rendelkezésre.



/C-szék/

allo

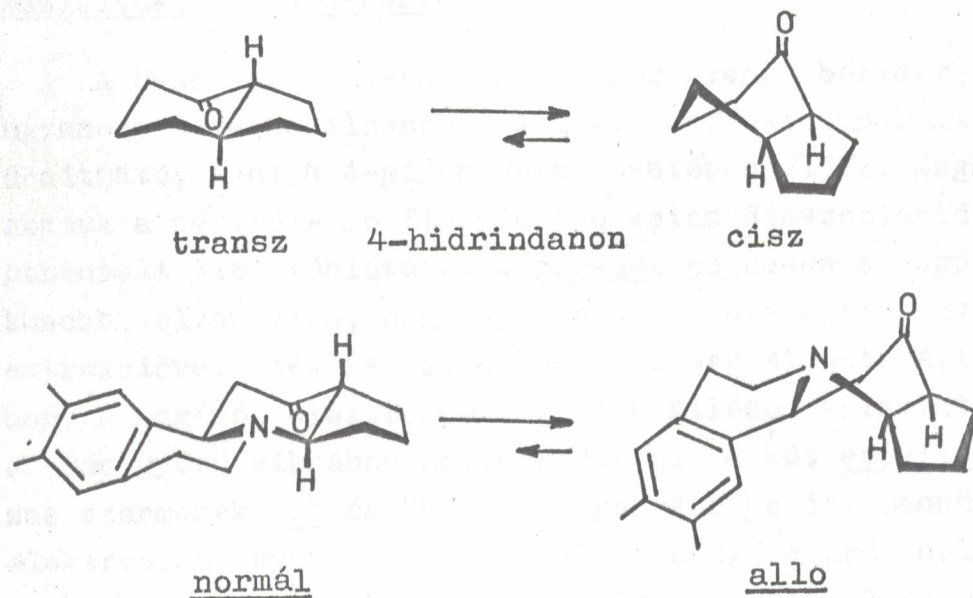


/C-kád/

Az allo konfiguráció tehát a C-gyűrű kád konformációját kívánja, hattagu D-gyűrű esetén természetesen ez utóbbi is kád-alkatu lesz, ami az energia tartalmat kb. 10 kcal/mól értékkel növeli. Az alacsonyabb homológnál a ciklopentán gyűrű konformációja változatlan marad.



Az 5 keton a 4-hidrindanonnal analóg. Foote és Woodward /156/ kimutatták, hogy a homológjával ellentétben a 4-hidrindanonnál a cisz anelláció rendelkezik a nagyobb stabilitással. A cisz elrendeződés flexibilis, a kád-konformáció könnyen kialakulhat, ami viszont kevesebb nemkötött kölcsönhatást és feszültséget eredményez. Tehát egy cisz anellált öttagu gyűrű a másik kád-alkatát kívánja meg. Ezt összevetve a magános elektronpár térigényére vonatkozó megfontolásunkkal, ellentmondásmentesen kizárhatjuk az 5 ketonnál a két C/D transz konfigurációt.



Az elmondottakból kitűnik, hogy a kezdetben jelentéktelennek tűnő gyűrűtagszám változás milyen fontos strukturális tényezővé válhat. A mennyiségi változás minőségi ugrást jelent, a termodinamikai stabilitás teljesen megfordul.



## A 8-AZAGONA-12-ON SZÁRMAZÉKOK REAKCIÓI

Az előzőekben feltárt térszerkezetek helyességét az anyagok kémiai reakcióival bizonyíthatjuk. A lehetséges négyféle konfigurációju keton karbonilcsoportjának, valamint a 8-as pozícióban lévő nitrogénatomjának a különböző átalakítások során az eltérő szterikus faktorok miatt jellemző módon kell viselkednie. A bizonyításon túl a reakciók tanulmányozása a vegyületcsalád behatóbb megismerését is jelenti. Elsőként a nitrogénatom reakcióit érintjük röviden.

### Bázicitás, kvaternerezés

A 8-aza-gona-12-on származékok gyenge bázisok, ami ugyanugy a karbonilcsoport induktív effektusának tulajdonítható, mint a 4-piperidonok esetében /157/. Meghatároztuk a négyféle konfigurációju keton disszociációs exponenseit /16. táblázat/. A pszeudo 6c keton a legbázikusabb, olyannyira, hogy epimerjeitől szelektív savas extrakcióval szét is választható. Ennek strukturális oka, hogy a magános elektrópár axiális állásu, valamint az aromás gyűrű síkjában helyezkedik el. A két epiallo-vázas származék /6b és 5b/ a leggyengébb bázis. Bennük az elektrópár ekvatoriális állásu és a B/C gyűrű anelláció cisz. A két transz-kinolizidin közül az allo 5a a kevésbé bázikus. Itt kell megnyilvánulnia - a molekulamodellek alapján - a magános elektrópárra ható legnagyobb térgátlásnak.

Fentiek bizonyítják a bázicitás és a térszerkezet közötti összefüggést. Az 5 és 6 ketonok metil-jodiddal történő kvaternerezés során szintén jellemző módon viselkedtek.

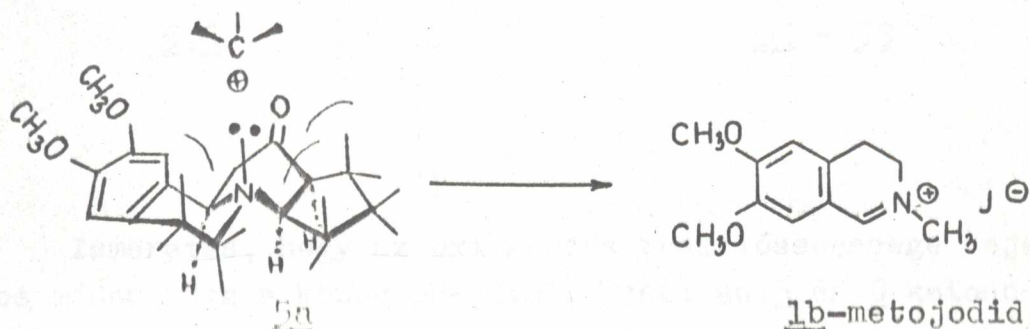
16. táblázat

Az 5 és 6 ketonok disszociációs exponensei

konfiguráció	$pK_A$	B/C	magános elektronpár konform.	$\kappa$
<u>pszeudo</u> <u>6c</u>	5,10	c	a	$0^\circ$
<u>normál</u> <u>6a</u>	4,83	t	a	$90^\circ$
<u>allo</u> <u>5a</u>	4,66	t	a	$90^\circ$
<u>epiallo</u> <u>6b</u>	4,75	c	e	$90^\circ$
<u>epiallo</u> <u>5b</u>	4,43	c	e	$90^\circ$

\* Az elektronpár és az aromás gyűrű síkja közti szög

Azonos körülmények között - dimetilformamidban, szobahőmérsékleten - a 6a és 6c keton öt óra alatt elreagált, míg az epiallo 5b, ill. 6b ezidő alatt alig metileződött. Érdekes módon az allo konfigurációju 5a ketonból 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolin-metojodid keletkezett.



A gyűrűrendszer szétválasztása meggyőzően bizonyítja az 5a keton allo konfigurációját, melyre a D-gyűrűnek és a magános elektronpárnak a közelsége jellemző. A belépő metilcsoportra nagyfokú térgátlás hat, ez és a nitrogén-

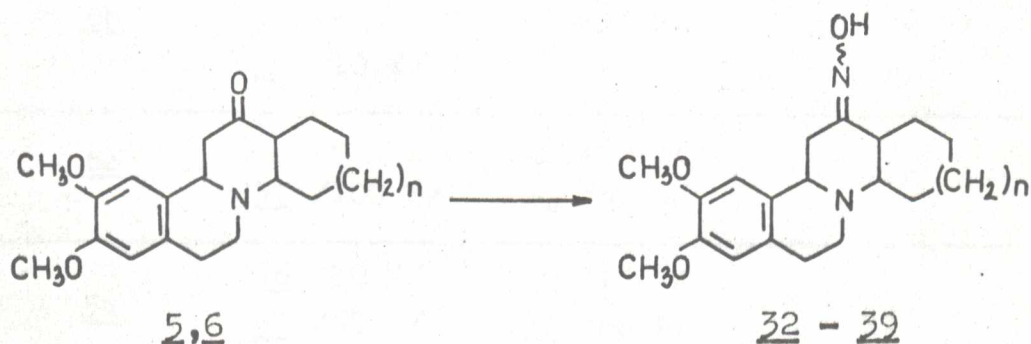


atom pozitív töltése szétfeszíti a vázat.

A 8-azagonánok nitrogénatomjának röviden bemutatott reakciói után - melyek különösen a 6c és 5a ketonok vonatkozásában érdekesek - egy másik funkciós csoport - a karbonil - legjellemzőbb átalakításait fogjuk érinteni.

#### Az oximok vizsgálata

A karbonilcsoport reakciói közül az oximképzés különösen alkalmasnak ígérkezik a szerkezet és a reakciókészség közötti összefüggések megállapítására. A négyféle konfigurációt megjelenítő 5 és 6 ketonokat hidroxil-aminnal reagáltattuk, amikor 32-39 oximok keletkeztek /164/.



Ismeretes, hogy az oximképzés reakciósebessége sajátos módon függ a közeg pH-jától. Ezért az 5 és 6 ketonokat hidroxil-aminnal három különböző pH-n reagáltattuk /pH=3,5; pH=7; ill. pH=10/. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiás módszerrel követtük, s megállapítható volt, hogy a kiindulási keton - a pH-tól függetlenül - néhány perc alatt elreagált. Ha két anyag keletkezett, egymáshoz viszonyított mennyiségüket preparatív VRK-s elválasztás



után UV-spektroszkópiával határoztuk meg. A termékek - de a kiindulási anyagok is a bennük lévő azonos, dimetoxi-fenil kromofor következtében - 280 nm környékén rendelkeznek abszorpciós maximummal. A meghatározott termékarányokat a 17. táblázatban tüntettük fel.

17. táblázat  
Termékarányok az oximképzésnél \*

keton	termékek /termelési %/		
	savas közeg	semleges közeg	lугos közeg
<u>6a</u>	<u>32</u> /100 %/	<u>32</u> /100 %/	<u>32</u> /100 %/
<u>6b</u>	<u>33</u> /90 %/	<u>33</u> /66 %/	<u>33</u> /74 %/
	-	<u>34</u> /34 %/	<u>34</u> /26 %/
	<u>35</u> /10 %/	-	-
<u>6c</u>	-	<u>33</u> /35 %/	-
	<u>34</u> /100 %/	<u>34</u> /65 %/	-
<u>5a</u>	<u>36</u> /40 %/	<u>36</u> /40 %/	
	<u>37</u> /60 %/	<u>37</u> /60 %/	
<u>5b</u>	<u>38</u> /92 %/	<u>38</u> /92 %/	
	<u>39</u> / 8 %/	<u>39</u> / 8 %/	

Az adatokból látható, hogy a 6a normál konfigurációjú ketonból a körülményektől függetlenül csak 32 képződött. Az epiallo-vázás 6b ketonból semleges és lугos közegben két anyag /33 és 34/, míg savas pH-nál 33 mellett 35 is keletkezett. Mindhárom esetben a 33 vegyület volt a főtermék.

\*A képletek hátul a mellékletben találhatók.

Az azonos konfigurációjú 5b keton ettől eltérően viselkedett, a pH-viszonyoktól függetlenül 92 % 38 és 8 % 39 képződött. A 6c pszeudo keton esetén ugyanaz a két anyag /33 és 34/ volt izolálható, mint a 6b-ből; az eltérés csak az, hogy itt 34 volt a főtermék. Viszont pH=3,5-nél már kizárólag 34 keletkezett.

Az allo elrendeződésű 5a keton mindhárom esetben kb. 60:40 arányban szolgáltatatta a 36 és 37 termékeket.

A táblázatban előforduló anyagokat - 39 kivételével - frakcionált kristályosítással izoláltuk. Tömegspektrumaikból megállapítható volt, hogy mind a várt összegképlettel rendelkeznek. Infravörös spektrumaik alapján - melyekből hiányzott az  $1710\text{ cm}^{-1}$  körüli karbonil-rezgés, ugyanakkor megjelent a  $3300\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$  tartományban az OH és  $1620\text{ cm}^{-1}$  frekvenciánál a C=N-re jellemző elnyelés - a megfelelő oximoknak bizonyultak.

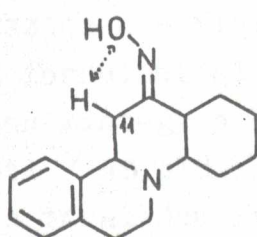
Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a háromféle 6 ketonból négy különböző oxim /32, 33, 34 és 35/ keletkezett. Az 5 keton epimerpárból ugyancsak négy oximot /36, 37, 38 és 39/ nyertünk.

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a 8-aza-12-keto-gonánok oximjainál fellép az oxim-csoport Z/E izomeriája. Ezek után a feladat: megállapítani az oximok szerkezetét, ami a 8-azaszteroid-váz konfigurációjának ellenőrzését és az oxim-csoport geometriájának meghatározását jelenti.

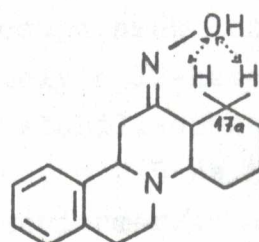
Az aszimmetrikus molekulák oximja kétféle szerkezetű lehet. Esetünkben az oxim E-geometriájú, ha a D-gyűrűvel ellentétes térfélen - szteroidoknál szokásos képletírási mód esetén a baloldalon - és Z-geometriájú, ha vele azonos térfélen helyezkedik el. Az oximképzés sztereoszelektivitása többek között a két oldal egymáshoz viszonyított térgátlásától függ. Ezt a gátoltsági fokot az E- és Z-oldalon



elhelyezkedő, legközelebb eső H-atomok középpontjától az oxigénatom középpontjáig mért távolság tükrözi. A lehetséges szerkezetek molekulamodelljein megmértük ezeket a távolságokat. Az ily módon kapott adatokat a 18. táblázat tartalmazza.



E-oxim



Z-oxim

18. táblázat  
Az oximok térgátlása

Konfiguráció*	t á v o l s á g o k Å			
	E-oxim		Z-oxim	
<u>normál</u>	2,3/H-11e/	1,7/H-17a,e/	2,2/H-17a,a/	
<u>pszeudo</u>	2,3/H-11e/	1,7/H-17a,e/	2,2/H-17a,a/	
<u>epiallo</u>	H-9a	2,3/H-11e/	1,7/H-17a,e/	1,6/H-17a,a/
	H-9e	2,3/H-11e/	2,3/H-13e/	
<u>allo</u>	2,3/H-11e/	2,3/H-13e/		

\* Csak a csupa szék-konformációkat vettük figyelembe



A normál és a pszeudo konfiguráció gátoltsága természetesen nem különbözhet egymástól. Mindkettőben a jobboldal zsufoltsága a nagyobb. A H-17a ekvatoriális állású hidrogén csupán  $1,7 \text{ \AA}$ -re helyezkedik el, így pl. egy hidrogén nagyságu elektronfelhőre is jelentős - 4 kcal/mól feletti - van der Waals taszító hatással bír /97/. Ezért itt elsősorban E-oximok keletkezése várható.

Az epiallo váz a - kétoldali cisz-gyűrűkapcsolat következtében - flexibilis, kétféle csupa szélek konformációban fordulhat elő. Az egyikre - amely a 12-ke-ton származékban mintegy 5 kcal/mól értékkel stabilisabbnak becsülhető / 48. old. / - az jellemző, hogy a H-9 és H-13 axiális térállású /röviden: axiális konformer/.

A másik, kedvezőtlen konformációban, ezek ekvatoriális helyzetűek /röviden: ekvatoriális konformer/. Az axiális konformer jobboldala még az előzőeknél is gátoltabb, mivel a H-17a ekvatoriális  $1,7 \text{ \AA}$ , a H-17 axiális hidrogénatom pedig csak  $1,6 \text{ \AA}$  távolságra van. Ebben a konformációban csak E-oxim várható. Az ekvatoriális konformerben mindkét oldal egyenértékű, a gátlás minimális, ezért mind az E-, mind a Z-oxim előfordulhat.

Összegezve: az epiallo váz esetén - várhatóan - két oxim keletkezik; az axiális konformációban lévő E- és az ekvatoriális konformációban lévő Z-oxim. Természetesen a Z-geometriájú oximnak viselnie kell a kedvezőtlen váz-konformáció következményeit, nevezetesen az axiális-hoz viszonyított magasabb konformációs szabadenergiát.

Végezetül látható, hogy az allo konfigurációnál mindkét oxim képződhet, mivel a két oldal egyformán szabad.

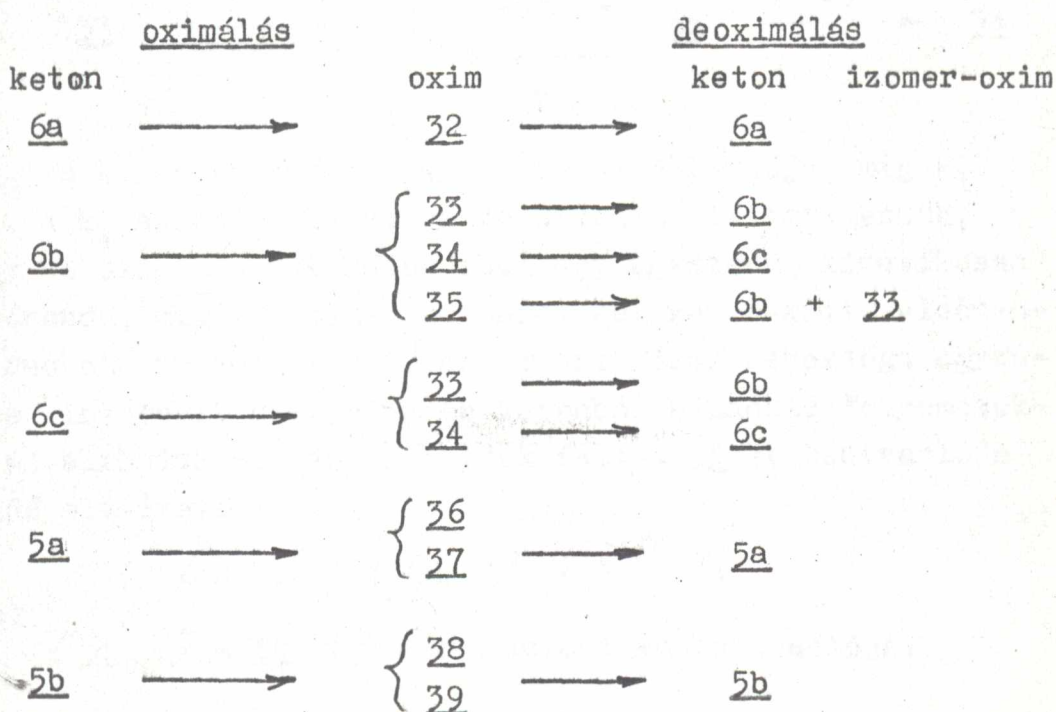
Ezek után térjünk rá az oximok szerkezetanalízisére. Az oximokban a váz konfigurációját legegyszerűbben deoximálással állapíthatjuk meg. Ha ezt a folyamatot epimerizáció nem kíséri, a kiindulási anyag és a termék /5, ill. 6 ke-ton/ konfigurációja megegyezik.

Az oximok és származékaik ketonná történő átalakítására szolgáló módszerek három nagy csoportra oszthatók: hidrolitikus, oxidatív és redukтив eljárásokra /120/.

A céljainknak megfelelő szelektív módszer kiválasztása érdekében több, alkalmasnak látszó eljárást próbáltunk ki, és hasonlítottunk össze. A biszulfitos hasítás /121/ minden esetben epimerizációval járt, a tallium/III/-nitrátos eljárás /122/ során oxidáció is lejátszódott, míg az alumínium-izo-propilátos redukтив módszer /123/ esetén az oximok változatlanok maradtak. Meglepő módon - a ketonok savérzékenysége ellenére - az enyhén savas közegben végzett hidrolízis bizonyult a legalkalmasabbnak.

A savas hidrolízishez 1 mól oximra alkoholos-vizes közegben 2 mól sósavat használtunk; a reakcióidő max. 2 óra volt az elegy forráspontján. Ilyen körülmények között - tapasztalataink szerint - epimerizáció még nem játszódik le, míg hosszabb reakcióidő vagy nagyobb savkoncentráció már kiváltja azt.

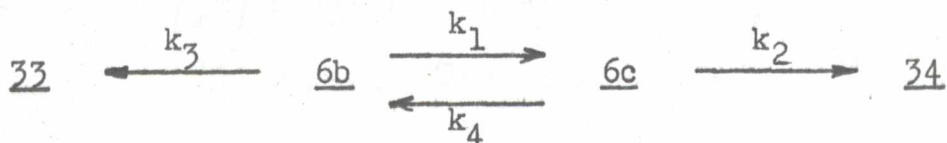
A deoximálási kísérletek eredményeit az alábbi rajzon mutatjuk be:





Ezek alapján valószínű, hogy a 32 oxim normál, a 33 és 35 epiallo, a 34 pszeudo, míg a 36 és 37 allo konfigurációju. Az el nem különített 38 és 39 pedig öttagu D-gyűrűt tartalmazó epiallo vázas oximok. A deoximálások további következménye, hogy a 33 és 35, a 36 és 37, valamint a 38 és 39 az oxim-csoport térállásában különböznek egymástól. A deoximálás és az oximképzés eredményeinek összevetéséből is fontos megállapítások vonhatók le. Már bemutattuk, hogy semleges és lúgos körülmények között 6b és 6c ketonokból ugyanazok az oximok /33 és 34/ keletkeznek. Deoximálással viszont megállapítható volt, hogy 33 epiallo, míg a 34 oxim pszeudo konfigurációju. Ezek szerint epimerizáció is lejátszódott. A 6b és 6c a karbonilcsoport melletti 13-as szénatomon epimerjei egymásnak, ezért enolizációnak kedvező körülmények között - mint ami az oximképzésnél biztosított - egymásba átalakulhatnak.

Az itt lejátszódó folyamatokat az alábbi, egyszerűsített reakció-szkémával ábrázolhatjuk:



A  $k_2$  és  $k_3$  az oximképződés sebességi állandója, míg  $k_1$ , ill. a  $k_4$  az epimerizációra vonatkozik. Feltételezzük, hogy az oxim a saját ketonjából egy egyszerű, kinetikusan elsőrendű, míg az epimer ketonból két konszekutív elsőrendű reakcióban keletkezik. Az ismert /124/ sebességi egyenletek integrált alakjai a 6b ketonból kiinduló folyamatokra az alábbiak szerint írhatjuk fel: A 33 koncentrációja  $t$  idő elteltével

$$[\underline{33}] = [\underline{6b}_0] / 1 - e^{-k_3 t} /,$$

ahol

$[\underline{6b}_0]$  a 6b keton kiindulási koncentrációja.



A 34 koncentrációja pedig ugyanennyi idő eltelte után:

$$[34] = \frac{[6b_0]}{k_2 - k_1} k_2 [1 - e^{-k_1 t} / -k_1 / 1 - e^{-k_2 t} /]$$

Tapasztalatunk szerint / 52. old. / az epimerizáció az oximálásnál sokkal lassabban játszódik le, azaz a  $k_2 \gg k_1$ -nél. Ezért az előző egyenlet nevezőjében  $k_1$  és a zárójel második exponenciális tagja elhanyagolható, így az egyenlet egyszerűsödik:

$$[34] = [6b_0] / 1 - e^{-k_1 t} /$$

A 6b ketonból kiinduló oximképzés termékaránya  $/T_b/$  t idő eltelte után:

$$T_b = \frac{[33]}{[34]} = \frac{1 - e^{-k_3 t}}{1 - e^{-k_1 t}}$$

A 6c ketonból kiindulva a két oxim koncentrációja t időpontban:

$$\begin{aligned} [33] &= [6c_0] / 1 - e^{-k_4 t} / \quad \text{és} \\ [34] &= [6c_0] / 1 - e^{-k_2 t} / \end{aligned}$$

Mivel 6b és 6c között egyensúly van, melynek állandója:

$$K = \frac{k_4}{k_1} ; \text{ ebből } k_4 = k_1 \cdot K$$

Feltételezzük továbbá, hogy az oximképződések közel azonos sebességgel játszódnak le, tehát  $k_2 \approx k_3$ -mal. Ezeket a behelyettesítéseket elvégezve; a 6c ketonból a termékarány  $/T_c/$ :

$$T_c = \frac{[33]}{[34]} = \frac{1 - e^{-k_1 K t}}{1 - e^{-k_3 t}}$$

Mivel esetünkben a  $K = 3$  /vö. 60. old./, ezért a  $T_c$ -re felírt egyenlet számlálójában a hatása elhanyagolható. Így a termékarányra vonatkozó egyenletek egymás reciprokai:

$$T_b = \frac{1}{T_c}$$

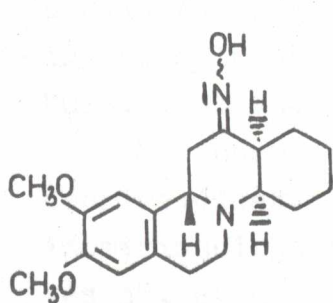
A kísérleti tapasztalatok /L. 17. tábl./ szerint a semleges közegben végzett oximképzés termékaránya 6b ketonból:

33 : 34 = 2, míg 6c ketonból 33 : 34 = 0,5.

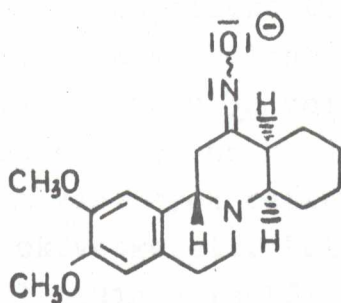
Látható, hogy ezek az adatok megfelelnek a levezetésünk végeredményének. Megállapíthatjuk, hogy a folyamatok a kiindulási szkémának megfelelően játszódnak le. Kinetikusan első rend szerint képződik a ketonból a váznak megfelelő konfigurációju oxim, míg a l3-epimerje szintén elsőrendű konszekutív folyamatok - keton epimerizáció és oximálás - révén keletkezik. Utóbbiaknál a sebességmeghatározó valóban az epimerizálódás. További következtetés, mely a tapasztalt termékarányból vonható le, hogy az oximális sebességnek négy nagyságrenddel kell nagyobbak lennie az epimerizáció sebességénél. Ugyanis a  $T_b = 2$ , ill.  $T_c = 0,5$  akkor áll elő, ha  $k_1$  és  $k_3$  között ilyen nagy a különbség.

Elképzelhető lenne, hogy a vázizomer oxim megjelenése a már kialakult oxim epimerizációjának következménye. Tapasztalataink szerint azonban a semleges oximképzés körülményei között ezek az anyagok hosszú időn keresztül változatlanok maradnak. Lugos közegben azonban bekövetkezik a 33 és 34 kölcsönös egymásba alakulása, mely során az oximcsoport melletti C-l3 konfigurációja változik meg. Ez az oximok körében meglepő folyamat analógnak látszik a ketonok enolizációjával.

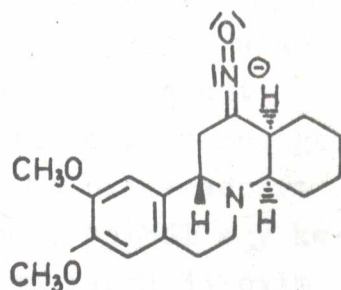
Például a 33 oximból bázis hatására az alábbi anionok képződhetnek:



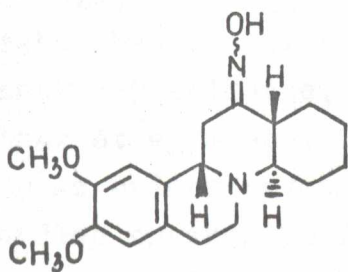
33



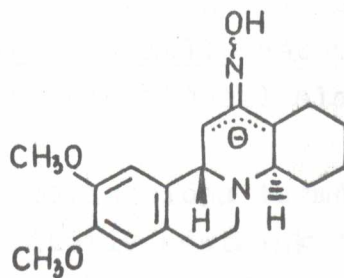
33a



33b



34



33c

A 33b szerkezeten keresztül a Z/E izomerizáció képzelhető el, míg a 33c anionból az epimer 34 oxim is keletkezhet.

A karbociklusos analogonoknál /szteroidok, dekalon-származékok/ hasonló epimerizáció ritka. Leírták, hogy a ketoximok alfa-szénatomja erős bázissal /butil-litium/ való kezelés után alkilezhető /125/. Ugy látszik, hogy a 8-azonán-ketoximok körében a 33c-tipusu anion könnyen képződik, amiért a váz nitrogénatomja lehet a felelős.



Kísérleteinkből megállapítottuk, hogy az említett epimerizáción kívül a Z/E-oximok izomerizációja is játszódott lugos közegben. A 33 epiallo vázas oximból a szintén epiallo 35 is keletkezett, és viszont. Ugyanígy az allo 36 és 37 oxim is kölcsönösen egymásba alakult. A normál konfigurációju 32 változatlan maradt.

Már bemutattuk, hogy savas közegben ezek az anyagok deoximálódnak. Ilyen viszonyok mellett az oxim-csoport izomerizációja is bekövetkezett. Például: 33-ból egy kevés 35, ez utóbbiból pedig jelentős mennyiségű 33-oxim képződött, a váz-epimerizáció mértéke minimális volt. Az allo konfigurációju oximok /36 és 37/ savban szintén izomerizálódnak, azonban mindkettőből epimerizáció is történik, 38 és 39 epiallo oximok is kimutathatók. Ez összhangban van azzal, hogy az allo és epiallo váz egymásnak H-9 epimerje, így savas gyűrűfelnyílással alakulhatnak át egymásba.

Az oximok savas vagy lugos izomerizációja természetesen egyensúlyi folyamat. Kvantitatív adataink nincsenek, annyit azonban megállapítottunk, hogy 33 és 35 között az egyensúly erősen az előző irányba tolódik el, ugyanez 36 és 37 között egyik irányba sincs eltolva.

Az eddig bemutatott eredményeink összhangban vannak a molekulamodellekből levont következtetésekkel. Nevezetesen - mint várható volt - a 6a és 6c ketonokból csak egy-egy normál, ill. pszeudo vázas oxim keletkezett. Feltehető, hogy ezekben /32, 34/ az oxim-csoport E-geometriájú. Ugyanakkor az 5a ketonból közel azonos mennyiségben két allo konfigurációju oximot kaptunk. A molekulamodellekből levont következtetések helyességét igazolja még, hogy a 6b-ből szintén két epiallo-vázas oxim nyerhető /33 és 34/.

Az oxim-csoport geometriájának megállapítására a pmr-spektroszkópia bizonyult a legalkalmasabbnak. A spektrumokon - bár az aliciklusos protonok tartományában nagymértékű átfedések tapasztalhatók - az asszignációhoz szükséges protonok kettősrezonancia mérések sorozatával azonosíthatók voltak. A kapott adatokat a 19. táblázatban tüntettük fel. Megjegyezzük, hogy az elsőrendben leolvasható felhasadások csak közelítőleg felelnek meg a csatolási állandóknak, a következtetéseink levonását azonban ez nem zavarja.

### 19. táblázat

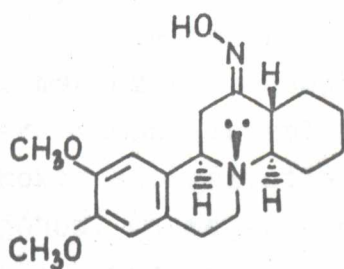
Az oximok jellemző pmr-adatai

Oxim U	Kémiai eltolódás <sup>x</sup>						Csatolási állandó/cps/		
	H-1	H-4	H-9	H <sub>a</sub> -11	H <sub>e</sub> -11	OH	9-11 <sub>a</sub>	9-11 <sub>e</sub>	11 <sub>a</sub> -11 <sub>e</sub>
<u>32</u>	6,69	6,58	3,67	2,09	3,85	9,75	2,5	12	12
<u>33</u>	6,70	6,59	4,05	2,04	3,76	9,70	3,5	11	14,5
<u>34</u>	6,90	6,52	4,46	1,45	3,86	-	4,5	4,5	14,5
<u>35</u>	6,71	6,56	4,47	2,93	2,93	9,53	4,5	4,5	-

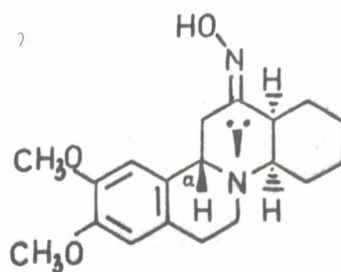
<sup>x</sup> CDCl<sub>3</sub> oldatban, /δ/.

A megfelelő ketonok adataival összevetve / 70. old. / megállapítható, hogy a H-9 kémiai eltolódása rendre 0,2-0,3 ppm értékkel csökkent. A B/C gyűrűanelláció nem változott, a 32-oxim transz-kinolizidin, a H-9 proton a sorozaton belül a magasabb térerőnél rezonál. A többi /33, 34, 35/ cisz-anellált származék. Ez utóbbiaknál az anguláris proton jel-felhasadásából még azt is megállapíthatjuk, hogy 33-oximnál a H-9 axiális, míg 34 és 35-oximok esetén ekvatoriális térállásu. Mivel a deoximálással már bizonyi-

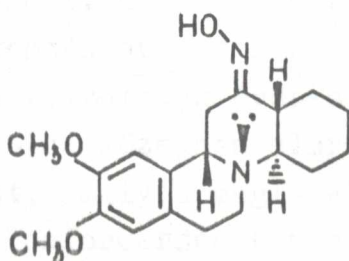
tottuk, hogy 32 és 35 egyformán epiallo konfigurációjú, így a pmr adataiból következik; előbbi az un. axiális-, az utóbbi pedig az ekvatoriális konformer. A fentiek egyébként alátámasztják a deoximálással megállapított többi vázszerkezetet is. Az adatokból az oxim-csoport geometriájára is következtethetünk. A H-11 ekvatoriális és axiális térállású protonok rezonancia jele 35-oxim spektrumában megegyezik, míg a többinél eltér egymástól. A 32, 33 és 34 vegyületekben H-11 ekvatoriális proton alacsonyabb térerőnél rezonál, ami egyértelműen arra mutat, hogy az oxim-csoport OH-ja a kérdéses proton közelében helyezkedik el, és hatásának köszönhető a jel eltolódása. Az elmondottak szerint a 35-oxim Z-, míg az összes többi /32, 33 és 34/ E-geometriájú.



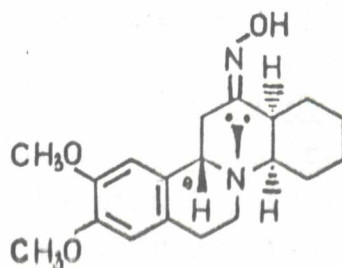
32



33



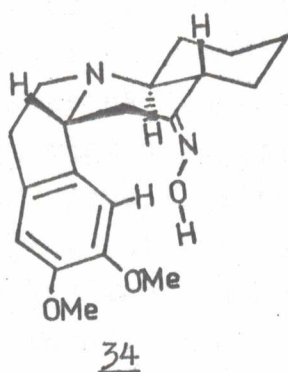
34



35



Az oxim OH-csoportjának mágneses-anizotrópiája következtében a pszeudo-vázás 34 származéknál a H-1 aromás proton kémiai eltolódása szokatlanul magas, mutatva a kérdéses két mag egymáshoz való közelségét.



Az 5 ketonokból kapott oximok /36-39/ térszerkezetét még nem derítettük fel. Beckmann-átrendeződés révén kíséreljük meg az oxim-csoport térállását bebizonyítani.

Az oximok vizsgálatának eredményei további értékes adalékokat szolgáltatottak a 8-azagonán származékok sztereokémiájához. Összegezve megállapíthatjuk, hogy a térszerkezetükből levezethetően a normál konfigurációju 6a és a pszeudo 6c ketonokból csak az E-oxim, míg az allo 5a ketonból az E- és a Z-oxim közel azonos arányu elegye keletkezett. Bázikus közegben a 6c, ill. a 6b ketonból az oximképzés epimerizációval együtt játszódott le. Az epiallo vázas vegyületek érdekesen viselkedtek. Például a 6b ketonból savas közegben alárendelt mennyiségben Z-oxim is keletkezett, amely a megfelelő keton kevésbé stabil /ekvatoriális/ konformerjének a származéka. Ez a kísérleti tény szép példája a konfiguráció-konformáció sajátos dialektikájának.

A másik karbonilcsoport reakció, amit tanulmányoztunk, a szekunder alkohollá történő redukció volt. A bemutatott konformáció-váltással ott is találkozni fogunk.

Előbb azonban beszámolunk a redukcióhoz kapcsolódó érdekes eredményünkről. Az 5 és 6 ketonok impulzuspolarográfiás vizsgálatánál azt tapasztaltuk /169/, hogy a C/D cisz vegyületek lényegesen negatívabb potenciálon redukálódnak, mint a megfelelő transz-formák, függetlenül a B/C gyűrűanellációtól.

A két héttagu D-gyűrűt tartalmazó ismeretlen szerkezetű keton /7a és 7b/ konfigurációjára a fentiek alapján tudtunk következtetni. Mivel a 7a negatívabb potenciálon redukálódott, mint a 7b, így az előző C/D cisz, a másik pedig transz-vegyület. Láttuk már, hogy mindkét ketonban a H-9 axiális /L. 15. táblázat!/, ezért kizárásos alapon állíthatjuk, hogy a 7b keton normál konfigurációju. A másik vagy allo vagy epiallo.

#### A szekunder alkoholok vizsgálata

A keton diasztereoizomerek redukciójakor a 12. sz. szénatomon egy új királis centrum keletkezik. A belépő hidrogén állhat a viszonyításhoz már kiválasztott 14. sz. szénatom hidrogénjéhez képest szűn helyzetben, ilyenkor a szokásosan /14. old./ rajzolt képletben az OH-csoport béta helyzetű, vagy ellentétes térfélen - anti helyzetben - mikor az OH-csoport alfa irányítottaságú. /A szerkezeteket bemutató képletek a 100. oldalon láthatók!/  
100. oldal

A négyféle konfigurációju ketonból 8 diasztereoizomer alkohol létezhet, négy-négy béta, ill. alfa-hidroxí származék. Ezek molekulamodelljei alapján megvizs-

gáltuk az alkoholok térszerkezeti viszonyait. A csupa szék alaku konformációkat figyelembe véve a normál a pszeudo és az allo mind a szün-, mind az anti-izomerje csak egy-egy konformációban\* képzelhető el. Ezekre az jellemző, hogy a szün-izomerben a béta-OH csoport ekvatoriális, míg a másokban axiális.

Mint azt már az oximoknál is tapasztaltuk, az epiallo elrendeződés a kétfelöli cisz gyűrűkapcsolat miatt flexibilis. Ezért szék alakzatok esetén is anyagonként két-két konformációval kell számolni. Ennek következménye, hogy itt mindkét l2-epimerben a hidroxicsoporth egyformán lehet ekvatoriális, ill. axiális helyzetű. Ezek megkülönböztetésére lehetőség nyílik, mivel a pmr-spektrumból jól azonosítható H-9 ekvatoriális hidroxil esetén a szün-izomerben szintén ekvatoriális, míg az anti-izomerben axiális.

Jellemző strukturális tulajdonság még, hogy a szün-izomerekben a hidroxilcsoport és a nitrogénatom magános elektronpárja egy térfélen helyezkednek el. Ilyen konfiguráció esetén, ha a C-gyűrű kádalkatu, az intramolekuláris keláció lehetősége biztosított. Az anti-izomereknél ez kizárt.

A l2-epimerek, ill. konformációik relatív stabilitásának megbecsülése végett a molekulamodellekből számbavettük a C-gyűrűhöz kapcsolódó atomoknál fellépő l-4 bután gauche és l-3 diaxiális kölcsönhatásokat /20. táblázat/. Ezek energiaértékeinek /l32/ összegéből következtethetünk a relatív stabilitásra.

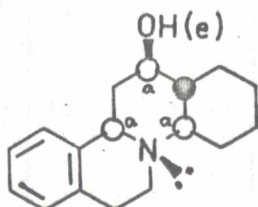
Megállapíthatjuk, hogy a pszeudo kivételével - ahol az alkoholok energiaértékei egyformák - az ekvatoriális hidroxicsoporthot tartalmazó epimerek, ill. konformerek

---

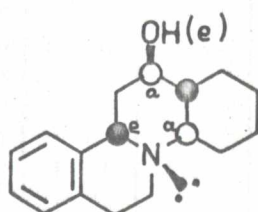
\* A B/C gyűrűanellációra a redukció feltehetően nincs hatással, ezért az alkoholoknál a kinolizidin konformációját azonosnak vehetjük a megfelelő ketonéval.



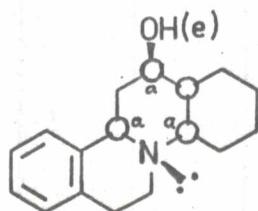
béta-OH



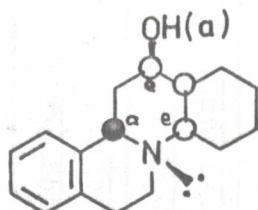
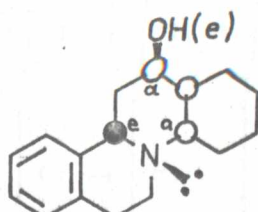
szün-normál



szün-pszeudo

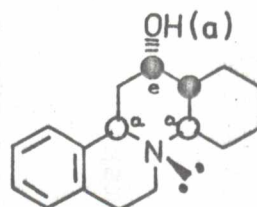


szün-allo

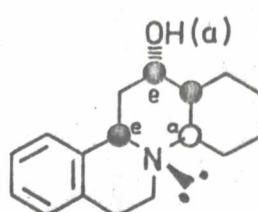


szün-epiallo

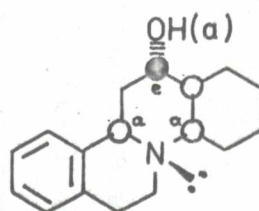
alfa-OH



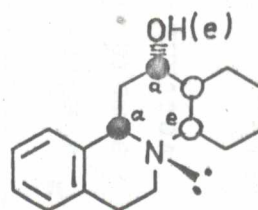
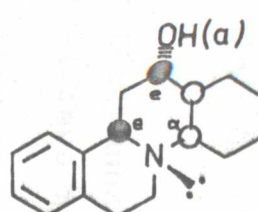
anti-normál



anti-pszeudo



anti-allo



anti-epiallo

20. táblázat

Kölcsönhatások és entalpiák az alkoholoknál

Konfiguráció	C-C 0,9 <sup>‡</sup>	C-OH 0,4	C-N 1,1	H <sup>*</sup>	C-OH 2,0	C-H 1,5	C-: 1,5	H-H 1,0	H-: 1,0	H-OH 1,3	H <sup>**</sup>	H
<u>anti-normál</u>	3	3	-	3,9	-	-	-	2	2	2	6,6	10,5
<u>szün-normál</u>	3	1	-	3,1	-	-	-	4	2	-	6,0	9,1
<u>anti-pszeudo</u>	5	3	-	5,7	-	2	-	2	2	-	7,0	12,7
<u>szün-pszeudo</u>	5	1	-	4,9	1	1	-	1	2	1	7,8	12,7
<u>anti-allo</u>	4	2	1	5,5	1	1	1	1	1	2	7,6	13,1
<u>szün-allo</u>	4	1	1	5,1	-	1	1	3	1	-	7,0	12,1
<u>anti-epiallo</u>	a 6	2	1	6,8	1	2	1	-	1	1	8,8	15,6
<u>szün-epiallo</u>	e 6	1	-	5,8	-	4	-	2	-	-	8,0	13,8
<u>anti-epiallo</u>	a 6	3	-	6,6	1	3	-	1	-	1	8,8	15,4
<u>szün-epiallo</u>	e 6	1	1	6,4	-	3	1	1	1	-	8,0	14,4

<sup>‡</sup> A kölcsönhatások energiaértékei Kcal/mól /132/,

a magános elektronpárnak /:/ és a hidrogénatomnak azonos értékeket vettünk.

rendelkezik a kisebb entalpia értékkel. Tehát a normál és az allo sorban a szűn-konfiguráció, az epiallonál pedig az anti-izomer alfa-ekvatoriális hidroxilt és axiális 9. sz. hidrogénatomot tartalmazó konformerje a kedvezményezett.

Ezek után térjünk át a redukciónál tapasztaltak bemutatására. A különböző redukciós módszerek általában eltérő arányban szolgáltatják az epimereket. A szelektivitás a kiindulási keton konfigurációjától is függ. E két meghatározó faktor ismeretében következtetni lehet a keletkező alkoholok térszerkezetére.

A négyféle konfigurációju ketont többféleképpen is /170/ redukáltuk. A Na/alkohol rendszerben végzett redukciók során általában a termodinamikailag kedvezményezett alkohol a főtermék /137/. A különböző térkitöltésű komplex fémhidridek alkalmazásakor és a Meerwein-redukciókor főként a karbonilcsoport gátoltsága befolyásolja a termékarányt. A katalitikus hidrogénezésnél szintén szterikus faktorok játszanak szerepet.

A 6c pseudo keton redukcióját kivéve általában két epimer alkohol keletkezett egymás mellett. A termékarányt vékonyrétegkromatográfiás elválasztás után UV-spektrofotometriával határoztuk meg. A nagyobb  $R_f$  értékű alkohol epimert a-, míg a másikat b-izomernek jelöltük. A redukciók során kapott alkoholok arányát a 21. táblázatban tüntettük fel.

A pseudo konfigurációju 6c keton redukciója során esetenként 41 és 42 elegye keletkezett. A 41 alkoholt tisztán csak katalitikus hidrogénezéssel lehetett előállítani. A 42 epiallo-vázás alkohol a 6c és 6b ketonok sajátos enolizációs viszonya / 60. old. / miatt képződik.

Látható, hogy a Na/etanol rendszerben végzett redukciókor minden esetben a-izomer alkohol volt a főtermék.



21. táblázat  
Termékarány a redukcióknál \*

Módszer	T e r m é k a r á n y /%/					
	keton: alkohol:	<u>normál</u>	<u>pseudo</u>	<u>epiallo</u>	<u>allo</u>	
		<u>6a</u> <u>40</u>	<u>6c</u> <u>41</u> <u>42</u>	<u>6b</u> <u>42</u> <u>5b</u> <u>43</u>	<u>5a</u> <u>44</u>	
Na/etanol	<u>a</u> -izomer	88	100	100	87	75
	<u>b</u> -izomer	12	-	-	13	25
L-sze- lektrid	<u>a</u> -izomer	-	60	-	-	100
	<u>b</u> -izomer	100	40	100	100	-
KBH <sub>4</sub>	<u>a</u> -izomer	75	5	40		80
	<u>b</u> -izomer	25	20	60		20
LiAlH <sub>4</sub>	<u>a</u> -izomer	75		50		
	<u>b</u> -izomer	25		50		
Meerwein	<u>a</u> -izomer	58		30		
	<u>b</u> -izomer	42		70		
H <sub>2</sub> /Ni	<u>a</u> -izomer	60	-	-		70
	<u>b</u> -izomer	40	-	100		30

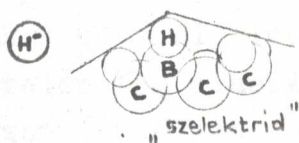
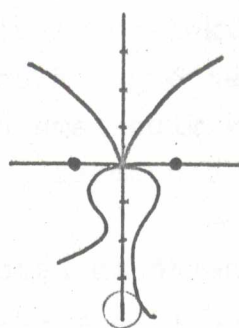
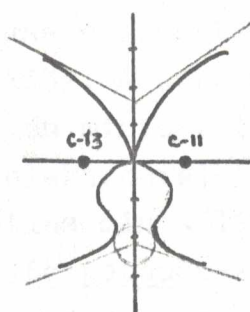
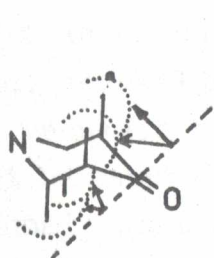
Az általános tapasztalatoknak megfelelően, valamint a 20. táblázat adatai alapján valószínű, hogy a 40a, 42a, 43a és 44a alkoholokban a hidroxilcsoport ekvatoriális. Barton szerint /138/ az ilyen redukciónál a ketonból egy karbanion képződik, amelyben az oxigénatom a termodinamikailag kedvezőbb - általában ekvatoriális - pozíciót foglalja el.

\* A képletek hátul a mellékletben találhatók.

A ciklikus ketonok redukciójakor tapasztalható sztereoszelektivitás értelmezésére három egymással egyenértékű elmélet ismeretes. Dauben és munkatársai /134/ a szterikus megközelítési kontroll és a termékkifejlődési kontroll eltérő érvényesülésével magyarázzák a termékarányt. Marshall és Caroll /135/ szerint a redukciók szelektivitását egyedül szterikus faktorok okozzák. Cherest és Felkin /136/ a jelenségeket a 3,5-diaxiális szubsztituensek okozta szterikus hatások és a 2,6-axiális helyettesítők miatt fellépő torziós erőknek tulajdonítják.

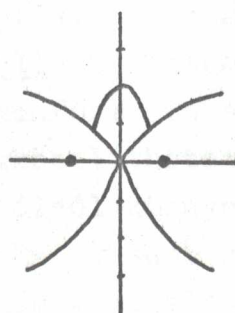
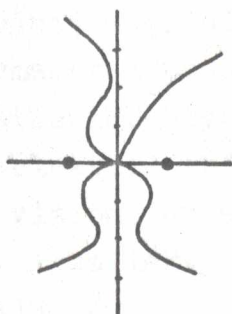
A kísérleteinknél tapasztalt szelektivitás értelmezésére a második teóriát fogjuk használni, azaz a szterikus faktorokat a Marshall-Caroll-féle felfogásban fogjuk vizsgálni. Ketonjaink redukciójánál a reagens a minimális energiájú átmeneti állapot eléréséhez a karbonilcsoport síkjára merőlegesen támad. Ez az egyenes a reakció-koordináta, ami nem merőleges a C-gyűrű síkjára, hanem a C-14 és a C-9 szubsztituenseihez közelit. A térgátlás összehasonlítása végett a különböző konfigurációjú ketonok modelljeiből meghatároztuk a reakció-koordináta mentén - mindkét térfélen - a legközelebb eső atomok elektronfelhőitől mért távolságokat. Szemléletes képet kapunk a gátoltságról, ha ezeket az értékeket ábrázoljuk. A rajzokon a C-12 a középpontban van, a reakció-koordináta függőleges. Az erre merőlegesen helyezkedik el a karbonilcsoport két szomszédja, balra a C-13 és jobbra a C-11.

A redukció során az átmeneti állapot létrejöttéhez a belépő hidrid elektronfelhőjének  $1,6 \text{ \AA}$  távolságra kell megközelíteni a C=O csoportot /135/. Látható, hogy ez a 6c pseudo-keton esetén az alfa térfélről lehetetlen, aminek következtében csak egyetlen alkohol - az anti-pseudo konfigurációjú alfa-axiális OH-származék kelet-



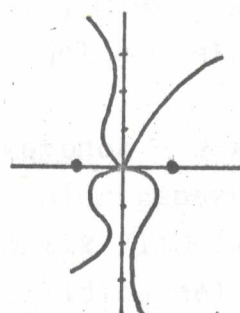
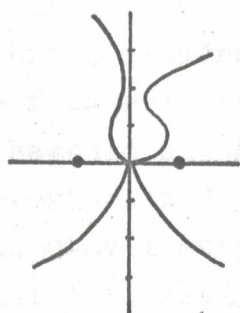
normál

pszeudo



/C-szék/ allo

/C-kád/



/H-9 axi./

epiallo

/H-9 ekv./



kezhet. Kísérleteink során - a 13-epimert leszámítva - tényleg csak egy /41/ alkoholt kaptunk, így az nagy valószínűséggel a fenti szerkezettel rendelkezik.

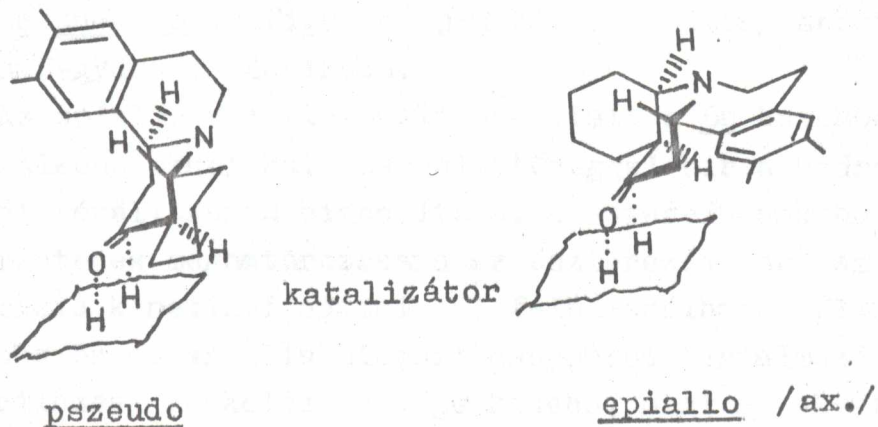
A szelektridek /Li-, ill. K-tri-szek-butil-borohidrid/ a ketonokat magas nyeredékkal és kiváló szelektivitással redukálják /133/. A bóratom negyedik vegyértékén lévő redukáló hidrogén mintegy  $\frac{1}{2}$  Å-nyira emelkedik ki a többi hidrogénatom elektronfelhője közül, szemben a  $\text{BH}_4$  anionnal, ahol a gátlás minimális.

A 6a normál és 6c pszeudo-keton esetén az átmeneti állapot létrejöttéhez szükséges közelséget a szelektrid csak a béta oldalról érheti el, az OH-csoport az alfa térfélen fog elhelyezkedni. Az epiallo 5b és 6b ketonnál viszont ez a reagens csak az axiális konformert képes redukálni, mégpedig alfa oldali támadás révén. Itt béta-OH származék képződik. Az allo 5a ketonból is a béta epimer keletkezik. Mivel szék konformációban a karbonilcsoport a szelektrid számára megközelíthetetlen, a kád konformerben viszont az alfa térfélről könnyedén elérheti azt.

A szelektridnél sokkal kisebb komplex fémhidridek / $\text{LiAlH}_4$  és  $\text{KBH}_4$ / a pszeudo kivételével mindkét térfélről megfelelő közelségbe férkőzhetnek a  $\text{C}=\text{O}$  csoporthoz. Például a 6a normál keton redukációjakor a 40a, míg szelektriddel a 40b alkohol keletkezett túlsúlyban. Itt már a termék kifejlődési kontroll érvényesül, azaz a kialakuló OH-csoport a számára tágasabb hely - jelen esetben a béta oldal - felé orientálódik.

A hasonló szerkezetű ciklikus ketonok - szteroidok, benzo/a/-kinolizidinek - katalitikus hidrogénezésének mechanizmusával számos munka foglalkozik /140-144/. Aaron és munkatársai /141/ egyes ketokinolizidineknél tapasztalt szelektivitást az ún. "horgony effektussal" - a nitrogénatom magános elektronpárjának a katalizátor felületéhez való orientáló kötődésével - magyarázzák.

A 6c pseudo és 6b epiallo keton hidrálásakor észlelt nagyfokú szelektivitást ez az effektus nem okozhatja. Véleményünk szerint a karbonilcsoport kötődik csupán a felületen, és az illető ketonok sajátos térszerkezete miatt csak az egyik oldali orientációnál van meg a hidrogén átvételéhez szükséges közelség. Az alábbiak szerint a pseudo ketonból anti-, az epialloból pedig szün-alkohol keletkezik, a belépő hidrogének cisz addícióját feltételezve.



Összegezzük az alkoholok térszerkezetére levont következtetéseinket. Mivel láttuk, hogy az a-izomer alkoholok a termodinamikailag stabilisabb ekvatoriális származékok, valamint szelektriddel az allot kivéve ezek epimerjei keletkeznek, továbbá, hogy a 4l alkohol C=O csoportja az alfa oldalról megközelíthetetlen, az alábbi konfigurációkat valószínűsítjük: A 40a alkohol a szün-normál, a 40b pedig az anti-normál, a 4l az anti-pseudo, a 42a és 43a az anti-epiallo, míg a 42b és 43b szün-epiallo, végül a 44a a szün-allo és a 44b pedig az anti-allo konfigurációju.



Ezek után sorra vesszük a levezetett szerkezetek spektroszkópiai és kémiai bizonyítékait. Mindenekelőtt a kelációval kapcsolatos eredményeinket ismertetjük:

Már megfogalmaztuk az intramolekuláris keláció feltételeit - szűn elrendeződés, C-gyűrű kád konformációja - melyek méréseink szerint a 44a alkohol esetén teljesülnek. Az anyag kloroformos oldatának higitásakor az IR-spektrumban az asszociált hidroxil-csoportra jellemző sáv nem szűnik meg, jeléül az intramolekuláris hidrogénhidaknak. A többi alkoholszármazéknál már 6 %-os oldatban is csak a szabad OH-csoportokra jellemző frekvenciát figyeltük meg. A 44a szűn-allo konfigurációján kívül bebizonyosodott, hogy a C-gyűrűje kádalkatu.

Az epiallo váz flexibilitása miatt a 6b ketonból készült alkoholoknál különös jelentőséggel bír a hidroxil-csoport térállásának bizonyítása. A szteroid alkoholok térszerkezetének meghatározására az észterezés vagy az észterhidrolízis kinetikai adatai jól felhasználhatók /145/. Legtöbbször az axiális hidroxilcsoportot tartalmazó származék acilezési reakciósebessége kisebb, mint az ekvatoriális származéké /146/. A 6 ketonból kapott 40, 41 és 43 alkohol epimereket ecetsavban ecetsavanhidriddel reagáltattuk. Meghatároztuk a reakció felezési időit, amelyeket a 40a származékra vonatkoztatva adunk meg /22. táblázat/.

#### 22. táblázat

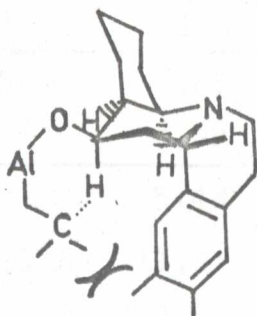
Az acilezés relativ felezési idői

Kiindulási alkohol	relativ felezési idő
<u>40a</u>	1
<u>40b</u>	3
<u>41</u>	6
<u>43a</u>	3
<u>43b</u>	2

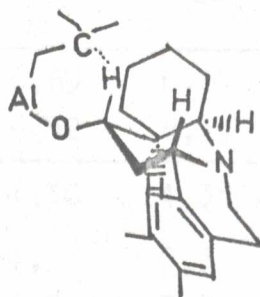


A normál alkoholoknál a várakozásnak megfelelően a 40b az axiális epimernek adódik, mivel háromszor lassabban észtereződik az ekvatoriális 40a alkoholnál. Az adatok alapján azonban a két 43 epimer térállását eldönteni merészség lenne, csak annyi állapítható meg, hogy az egyforma. A 41 anti-pszeudo alkohol a térszerkezetével összhangban a leglassabban reagál.

Az Oppenauer-oxidáció irodalmi példák alapján /147-149/ különösen alkalmas az alkoholjainknál meglévő szerkezeti különbségek igazolására. A két normál-vázás származéknál az epimereknek azonosan kell viselkedniük az oxidáció során, mivel a reakciócentrum megközelítése egyik esetben sem gátolt. A szün-epiallo konfigurációju alkohol esetén az átmeneti állapot a nagyfoku térgátlás miatt nem jöhet létre, feltehetően csak az anti-izomer fog oxidálódni.



szün-epiallo



anti-epiallo

A kísérleteink eredményei megfeleltek a várakozásnak. A 40a, ill. a 40b alkoholokból közel azonos sebességgel 6a keton keletkezett, a 43 epimerek közül csak az a-izomer oxidálódott, míg a b változatlan maradt. Ez is igazolja a szóbanforgó alkoholok valószínűsített térszerkezetét.

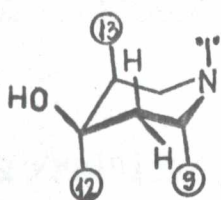
Befejezésül a térszerkezetek pmr-spektroszkópiával történő igazolása következik. A méréseket a D-homo-sorba tartozó 40, 41 és 42 alkohol-epimereknél, ill. ezek acetyl-származékainál végeztük el. Az alkoholoknál analizálható spektrumot csak shift reagens /Eu dpm<sub>3</sub>/ alkalmazásával lehetett nyerni. Ez a reagens nem kötődött szelektíven, az OH-csoport mellett a metoxicsoportok oxigénjeihez is kapcsolódott. Ezért a H-12 sávján kívül az aromás protonok jeleinél is nagymértékű volt a kémiai eltolódás. Az így készült spektrumokból a csatolási állandókat kettősrezonancia mérésekkel határoztuk meg /23. táblázat/.

23. táblázat  
Az alkoholok jellemző pmr adatai

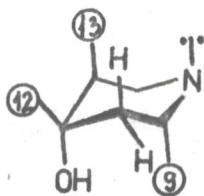
Proton	<u>normál</u> <u>40</u>		<u>epiallo</u> <u>42</u>		<u>pszeudo</u> <u>41</u>
	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>a</u>	<u>b</u>	
H-1*	6,63	6,62	6,60	6,69	6,87
H-4	6,55	6,53	6,52	6,52	6,57
H-9	3,48	3,80	3,92	4,30	4,35
J <sub>9;11a</sub>	11,0	11,0	11,0	4,5	5,5
J <sub>9;11e</sub>	3,0	2,0	3,0	5,5	2,0
H-12	3,42	3,98	4,13	3,95	3,15
J <sub>12;11a</sub>	10,0	2,0	11,0		
J <sub>12;11e</sub>	4,6	2,0	4,5		
J <sub>12;13</sub>	11,0	2,0	11,0		

\* A kémiai eltolódás értékek / $\delta$ / TMS-re vonatkoztatva;  
oldószer: deutero-kloroform; 100 MHz.

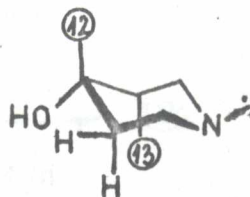
Az adatokból a H-9 térállása minden esetben megállapítható, ami axiális a 40a, 40b és 42a származékok esetén. Ekvatoriális viszont a pszeudo ketonból kapott 41, valamint az epiallo ketonból készített 42b alkoholoknál. Ez utóbbi tény bizonyítja az oximoknál is tapasztalt konformáció váltást. A nagyfoku átfedések miatt a H-12 analízise csak három anyagnál sikerült. Az észlelt jel-felhasadások, ill. mért csatolási állandók azt mutatják, hogy a H-12 a 40b alkoholban ekvatoriális, míg a 40a és a 42a esetén axiális.



40a



40b



42a

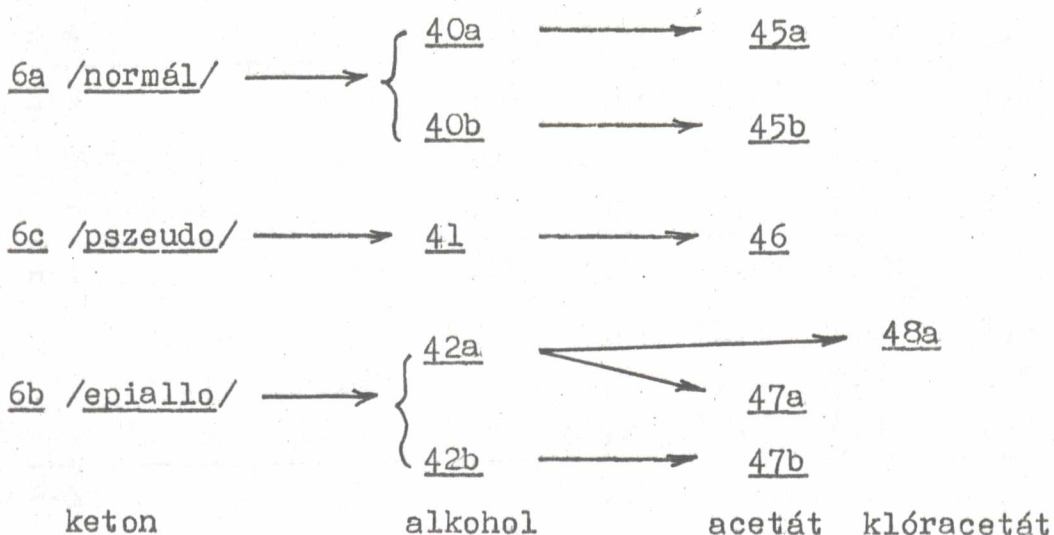
Ezek a megállapítások az eddigiekkel teljes összhangban vannak. Megjegyezzük, hogy a H-12 korrekt analízisének nagy jelentősége van, mivel egyúttal információt szolgáltat a C-13 királis centrumról is. Ilyen adatokkal a ketonok pmr vizsgálatánál nem rendelkezünk.

A pmr spektroszkópia az acetoxi-származékok analízisével a hiányzó bizonyítékokat is szolgáltatja. Ezeknél az anyagoknál kedvezőbb képre számíthattunk, mivel a H-12 proton kémiai eltolódása a bevitt karbonilcsoport deshielding hatása miatt megnövekszik, így az átfedéseknek csökkenni kell.

Az egyes alkoholokból előállítottuk a megfelelő acetyl-származékokat /45-47/. A pmr spektrumokból - a várakozásnak megfelelően - még több használható adatot kaptunk.



Egy esetben /47a/ az acetyl-metil szignálja a H-13 jelével fedésbe került, ezért a megfelelő klóracetyl-származékot /48a/ is elkészítettük. Mint látni fogjuk, itt az összes királis szénatomon lévő proton analízise sikerrel járt. A következő sematikus reakciósor bemutatja a különféle származékok eredetét, segítve az eligazodást.



Az acetoxi-származékok jellemző pmr adatait a 24. táblázatban tüntettük fel. A H-12 analízise most az összes vizsgált anyagnál sikerült. Bizonyítást nyert, hogy az epiallo-vázis epimerekben /47/ a H-12 axiális, azaz az acetoxi-csoport mindkettőben ekvatoriális állású. Ugyanis a perdöntő 47b észterben a H-12 két kis és egy nagy csatolási állandóval rendelkezik, ami megfelel két gauche és egy transz axiális proton szomszédnak. Az epimernél a mért értékek megegyeznek a 42a alkohol hasonló csatolásaival.

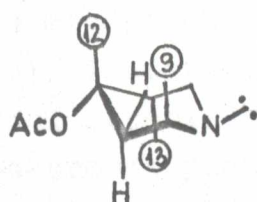
Az egyetlen pszeudo származékban /46/ az acetoxi-csoport axiális, mivel a H-12 jele csupa kis csatolási állandóval hasad fel, így csak gauche proton szomszédjai vannak.

24. táblázat

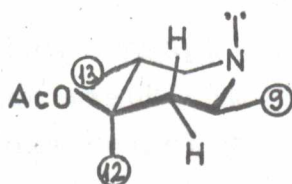
Az acetoxi-származékok jellemző pmr adatai

Proton	<u>normál</u>		<u>epiallo</u>			<u>pszeudo</u>
	<u>45a</u>	<u>45b</u>	<u>47a</u>	<u>48a</u>	<u>47b</u>	<u>46</u>
H-1*	6,61	6,54	6,61	6,54	7,74	7,58
H-4	6,65	6,54	6,57	6,55	6,53	6,58
H-9	3,62	3,68	4,02	4,00	4,20	4,58
J <sub>9;11a</sub>	11,0	12,0	11,0	11,0	5,5	5,5
J <sub>9;11e</sub>	2,8	2,5	3,0	3,0	4,5	2,0
H-12	4,83	5,11	5,42	5,44	4,98	4,73
J <sub>12;11a</sub>	11,0	2,5	11,0	11,2	9,0	2,5
J <sub>12;11e</sub>	4,6	2,5	4,5	5,0	5,0	2,5
J <sub>12;13</sub>	10,0	2,5	11,0	10,8	4,0	2,5
H-13	1,7		2,25	2,26		
J <sub>13;12</sub>			11,0	10,8		
J <sub>13;17aa</sub>			3,0	2,5		
J <sub>13;17ae</sub>			3,0	2,5		
J <sub>14;14</sub>			3,0	4,0		
H-11a	1,71	1,92	1,71	1,77	1,5	2,49
H-11e	2,60	2,52	2,56	2,53	2,2	3,11
COOCH <sub>2</sub> X	2,19	2,19	2,18	4,10	2,13	1,61
H-14				3,0		
J <sub>13;14</sub>				4,0		

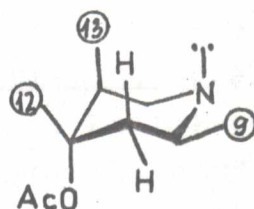
\* A kémiai eltolódás értékek  $\delta$  / TMS-re vonatkoztatva;  
oldószer: deutero-kloroform



47a



47b



46

A H-12 analízise a királis C-13 szénatomon lévő hidrogén térállását is megadja, ami összhangban van az eddigi következtetéseinkkel: az a C-gyűrűben mindig axiális, kivéve a 47b észtert meg a kiindulási anyagát, a 42b alkoholt.

A 48a klóracetoxi-származék esetén az összes királis centrum analízise sikerült! A pmr spektrum adataiból egyértelműen kiderül, hogy a C-gyűrűben a H-9, a H-12 és a H-13 axiális, míg a H-14 ekvatoriális. Ez csak úgy lehetséges, ha a C/D gyűrűanelláció cisz, a H-14-hez képest a H-9 és a H-12 anti állású, azaz a konfiguráció anti-epiallo.

Megállapíthatjuk, hogy a PMR vizsgálatok mindenben alátámasztották az alkoholok konfigurációjára levont következtetéseinket. Segítségükkel feltártuk a vegyületek konformációit is.

A szekunder alkoholok vizsgálata során kapott eredmények tovább gyarapították a vegyületcsaládra



vonatkozó ismereteinket. A négy lehetséges konfigurációjú keton /5 és 6/ redukciójakor a 12. sz. szénatomon keletkező új királis centrum kialakítása elvben megduplázza az izomerek számát. Mint láttuk, a nyolc izomerből hetet megkaptunk, a szün-pszeudo alkohol szterikus okok miatt nem képződhet. Kémiai és spektroszkopiai módszerekkel bebizonyítottuk, hogy a 40a alkohol szün-normál, a 40b anti-normál, a 41 anti-pszeudo, a 42a és 43a anti-epiallo míg a 42b és 43b szün-epiallo, végül a 44a szün-allo és a 44b pedig anti-allo konfigurációju.

Mint az oximoknál, itt is talákoztunk az epiallo konfigurációra jellemző sajátos konformáció váltással. Ezért mindkét ilyen elrendeződésű 12-epimerben a hidroxicsoport egyformán ekvatoriális helyzetű.

Ebben a fejezetben a 8-azagona-12-on származékok néhány reakciójával foglalkoztunk. A különböző konfigurációju ketetonok reaktív helyei - a vázban lévő nitrogénatom és a karbonilcsoport - a várákozásnak megfelelően, az eltérő szterikus faktörök miatt jellemző módon viselkedtek.

Vizsgálataink alapján következtetéseket vontunk le a szerkezet és a reaktivitás közötti összefüggésekre vonatkozólag. Ezek mindenben tükrözték az előző fejezetben tett megállapításainkat is. Most, összefoglalásként, a legjelentősebb összefüggéseket említjük meg.

A ketonok bázicitás vizsgálatánál kapott eredmények különösen a 6c míg a kvaternerezésnél az 5a keton sajátos térszerkezeti viszonyaira utalnak. Az oximoknál rámutatunk arra, hogy a Z-izomer megjelenése a kiindulási térszerkezet függvénye. Az alkoholokról

szóló részben bemutattuk a 8-azagonán-váz térszerkezetének a redukciók szelektivitására gyakorolt hatását úgy, hogy különböző térkitöltésű és eltérő mechanizmus szerint ható reagensekkel támadtuk a karbonilcsoportot. Az itt feltárt tények nemcsak a vegyületeink térkémiail viszonyait tükrözték, hanem bizonyos szintig a redukciók mechanizmusára is utaltak.

A származékok vizsgálatánál a fenti megállapításokat természetesen csak újabb térszerkezeti problémák - az oximok geometriájának meg az alkoholok 12 sz. szénatomja konfigurációjának - tisztázása árán tehetjük meg.

Végül is származékainknál megismert sztereokémiai összefüggések önmagukban is bizonyító erővel rendelkeznek a szóbanforgó vegyületek - ketonok és oximjaik valamint a megfelelő alkoholok - térszerkezetét illetően.

## K I S É R L E T I   R É S Z

### ÁLTALÁNOS MÓDSZEREK

Itt csak azokat a módszereket ismertetjük, melyeket a kísérletek során a preparálásoknál és az anyagok azonosításánál általában használtunk. Az egyedi megoldásokat a recepteknél külön közöljük. A szokásostól eltérő minőségű anyagok előállítását is ebben a fejezetben adjuk meg.

### Preparálások

Az oldószerek bepárlása rotációs bepárlón történt, 100-200 Hgmm nyomáson, maximum 90°C hőmérsékletű vízfürdőről. Az organikus oldatokat - ha szükséges volt - izzított nátrium-szulfát hozzáadásával víztelenítettük. A kristályos anyagokat szobahőmérsékleten szárítottuk súlyállandóságig. Az analitikai mintákat vakuumexszikkátorban szárítottuk meg.

Átkristályosításkor az oldatokat Acticarbon C-extra derítőszénnel derítettük. A derítőszénét G-4 jelű zsugorított üvegszűrőn szűrtük ki.

Az egy-két óránál hosszabb ideig tartó cikloaddíciókat nitrogénatmoszférában végeztük. A 8-azagona származékokat fénytől védve tároltuk.

### Analizisek

Az olvadáspontokat Boetius M készüléken mértük



meg, az értékeket nem korrigáltuk.

Az elemanalizéseket Coleman 29 nitrogén és Coleman 33 CH-analizáló készüléken, a halogéntartalmat pedig a Schöniger-féle mikromódszerrel határozták meg.

A forgatóképeséget 241-MC típusu Perkin-Elmer polariméteren mérték meg.

### Spektroszkópikus módszerek és készülékeik

Az ultraibolya-szinképeket Pye Unicam SP 8000 típusu spektrofotométeren vették fel. A mérés általában etilalkoholos oldatban történt. A recepteknél az oldószert, valamint a jellemző maximális elnyelést  $\lambda_{\max}$  adjuk meg nm értékben, zárójelben az összetartozó  $\lg \epsilon_{\max}$  értéket tüntetjük fel. Az UV adatok közlése az alábbiak szerint történik: /példaként szolgál az 5a keton adatai/

UV /EtOH/: 283 /3,59/.

Az infravörösszinképeket Zeiss UR-10 és Perkin-Elmer 157 G típusu készüléken vették fel. A méréshez kb 1 % anyagtartalmú kálium-bromid pasztillát, illetve 8%-os kloroformos oldatot használtak. A recepteknél a legjellemzőbb abszorpciós frekvenciákat adjuk meg  $\text{cm}^{-1}$  értékekben. Például az 5a keton esetén így:

IR /KBr/: 1715, 1520, 1615. / $\text{CHCl}_3$ /: 2760, 2820, 2840, 2880, 2920, 2945, 2975.

A PMR-spektrumok 60 MHz érzékenységgben Varian 12a, míg 100 MHz-en Jeol PD 100 típusu műszeren

készültek. Belső összehasonlító anyagként tetrametil-szilánt alkalmaztak. A PMR adatok közlése az alábbiak szerint történik. Megadjuk az oldószert, melyet a spektrum elkészítésekor használtak. A kémiai eltolódásokat delta értékekben közöljük. Utána zárójelbe téve, ha megállapítottuk a protonszámot, a jel multiplicitását és a hozzárendelést. A csatolási állapotokat a szöveges rész táblázatai tartalmazzák. Például az 5a keton adatai:

PMR: /CDCl<sub>3</sub>/: 3,84 /6, s, MeO/, 3,8 /H-9/, 6,55  
6,61 /2, 3, H-arom./.

Ahol: s=szingulett, d=dublett, t=triplett, q=kvartett és m=multipltett.

A tömegspektrumok felvételéhez AEI MS-902 típusu készüléket használtak. A spektrumok elektron-bombázásos /70 eV/ ionizációs technikával készültek. A mintákat 140°C hőmérsékleten direkt adagolással juttatták a készülékbe. A recepteknél a legjellemzőbb fragmentációból származó vonalakat adjuk meg m/e értékekben, az ezekhez tartozó relatív intenzitásokat %-okban zárójelben írjuk fel. Például az 5a ketonra:

MS: 301/70/, 300/100/, 258/20/, 192/12/.

### Kromatográfia

Anyagaink kromatografálásához Merck-féle szilikagél adszorbenseket /1. alább/ használtunk. A ketondiasztereomerek bórsavat is tartalmazó rétegen váltak csak szét, a származékaik kezeletlen szilikagélen is elválaszthatók voltak egymástól.



Az úgynevezett borsavas-lemezeket preparatív célra az alábbiak szerint készítettük. Alaposan össze-ráztunk 16 g adszorbenst /Merck, Kieselgel GF<sup>254</sup> typ 60/ 1,6 g borsavat és 35 ml vizet. Ebből a szuszpenzióból egy 20 x 20 cm-es lemezre kb 1 mm vastag réteg önthető. A légszáraz lemezt 105°C-on 30 percen keresztül aktiváltuk.

A kvalitatív vizsgálatokhoz 0,2 mm rétegvastagságú alufoliás szilikagél adszorbenst /DC Alurolle Kieselgel 60 F 254, Merck/ használtunk, általában 3 x 8 cm méretűt. Egy ilyen lemez, borsavval történő kezelés/ egy óra állás 5 % borsavat tartalmazó metanolban, majd 30 percen át 105°C-on aktiválás/ után, a keton-izomereket jól elválasztotta. A Merck-féle 2 mm rétegvastagságú preparatív lemez utólagos borsavazása bizonytalan eredményre vezetett.

A futtatásokat kloroform-metanol elegyben végeztük. A legtöbb esetben a 9:1 összetétel megfelelő /0,3-0,7/  $R_F$ -értéket eredményezett. Itt jegyezzük meg, hogy az  $R_F$ -értékeket nem mértük, általában összehasonlító anyagokkal együtt kromatografáltunk.

A foltok láthatóvá tétele jódgőzben való állás, kálium-permanganát oldattal /1 %-os, vizes/ való bepermetezés vagy 254 nm hullámhosszú fénnel történő megvilágítás útján történt. Az egyes előhívási eljárásokkal VRK módszerünk kimutathatósági határa az alábbi volt.

Jódgőz: 0,01-0,05  $\gamma$ ;  $KMnO_4$  oldat: 0,08-0,1  $\gamma$  és  
UV fény: 0,1-0,5  $\gamma$ .



### Felhasznált anyagok

A kísérletekhez szükséges oldószereket technikai minőségű anyagokból tisztítással /módszerek lásd: B. Keil: A szerves kémia laboratóriumi módszerei, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, 1966. 652-680. oldal/ magunk nyertük. A reagenseket vásároltuk, a recepteknél a származást megjelöljük.

#### Dihidro-izokinolinek /1/

A cikloaddícióhoz használt dihidro-izokinolineket /1/ a Bischler-Napieralski reakcióval állítottuk elő /1.: 26. o./. A kinetikai mérésekhez fenil-etil-amin-származék mentes 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolint /1b/ használtunk /1.: 32. o./. Ennek előállítása az alábbiak szerint történt.

Etilalkoholban /500 ml/ feloldottunk 57,3 g /0,3 mól/ nyers 1b izokinolint. Az oldathoz pH=2-ig 70 %-os vizes perklórsavat adagoltunk, majd a keletkezett kristályokat 20°C-on megszürtük, etanollal mostuk.

Átkristályosítottuk 450 ml etanol és 40 ml víz elegyében. Így 58 g /66 %/ 1b perklorát sót kaptunk, /op.: 194-96°C/ amely 2/3,4-dimetoxi-fenil/-etil-amint nem tartalmaz.

A mérésekhez szükséges 1b bázist ebből a sóból szabadítottuk fel. A perklorát vizes szuszpenzióját 40 %-os NaOH oldattal meglugosítottuk /pH=13/, a keletkezett olajat benzollal extraháltuk. A benzolos fázist telített NaCl oldattal mostuk, szárítottuk és bepároltuk. Ebből a bázisból készítettük el a mérésekhez szükséges 1b klórhidrátot.

A 7. táblázatban szereplő /36. o./ egyéb 1 izo-, kinolinokat is hasonló módon tisztítottuk meg.

## Acil-cikloalkén származékok /2/

Reakciópartnerként használt 2a-d cikloalkéneket acilezéssel állítottuk elő /1. 26. o./, illetőleg egy bizonyos mennyiséget az 1-acetil-ciklohexénből /2b/ vásároltunk /Aldrich/.

Minőségi követelményünk: fényelnyelés moláris extinkciós értéke / $\epsilon$ / 237 nm-nél 10000 felett, kivétel a 2c heptén származék, ahol 8500 felett.

## KINETIKAI ÉS EGYÉB VIZSGÁLATOK

Ebben a fejezetben azokat a vizsgálatokat írjuk le, melyekre a tárgyalásnál hivatkoztunk. Az egyes részek úgy követik egymást, mint a saját munkánk ismertetésénél. Az alcimek után zárójelben azt az oldal-számot tüntetjük fel, ahol a mérések eredményei - grafikonokon vagy táblázatokban - találhatók.

### A cikloaddicionál az optimális molarány meghatározása /29. o./

Rendre bemérünk 2,3 g /0,01 mól/ 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolin-klórhidrátot /1b.HCl/ 5 ml etanolt és 1,10 g /0,01 mól/; 2,20 g /0,02 mól/; 3,30 g /0,03 mól/ illetve 4,40 g /0,04 mól/ 1-acetil-ciklopentént /2a/.

Az elegyeket 36 órán keresztül forraljuk, majd bepároljuk. A maradékot 30 ml vízben felvesszük, 3 x 10 ml éterrel extraháljuk. A vizes oldatokat telített nátrium-karbonát oldattal meglugositjuk és a keletkezett olajos anyagot 3 x 20 ml benzollal extraháljuk. A benzolos oldatokat bepároljuk. A kristályos maradékok súlya /5 ketonizomer keverékek/: 1,59 g /53 %/;



2,26 g /75%/; 2,43 g /81%/ és 2,52 g /84%/.

A cikloaddíciók félidejének meghatározása /30-36. o./

A félidőket az 1 izokinolin származék mennyiségének időbeli csökkenéséből határoztuk meg. A reakcióelegyekből időközönként 25  $\mu$ l mintát vettünk és 1 ml 0,1 n sósavoldattal megsavanyítva, 25 ml-re hígítottuk etanollal. Ennek az oldatnak vettük fel az uv spektrumát. Az 1 izokinolinra jellemző elnyelés /1b-nél 363 nm körül/ alapján határoztuk meg a minta kiindulási anyag tartalmát, melynek az idő függvényében bekövetkező változásából állapítottuk meg a félidőket.

A 3-5. ábrán és a 4-8. táblázaton feltüntetett adatokat az alábbiak szerint kaptuk. A megadott hőfokon /termosztátban/ 10 mmól 1 dihidro-izokinolint illetve sósavas sóját és 2,5 ml 2 cikloalként, valamint a megfelelő katalizátort /0-14 mmól HCl 0,4 ml vízben; 1 vagy 10 mmól NaOH 0,4 ml vízben; 1 vagy 2 mmól aminosó/ 10 ml-re kiegészítve etanollal illetve különféle oldószerrel, reagáltattunk. A mintavétel a fentiek szerint történt.

Ketonok diasztereoizomer aránya /41. o./

Az elegyeket /kb. 10%-os oldatból 25  $\mu$ l-t/ 1 mm rétegvastagságú borsavas-lemezen kromatografáljuk. A lekapart foltokat etanollal eluáljuk /össztérfogat 25 ml/. Az oldatok uv spektrumán 283 nm körül jelentkező elnyelésből számítjuk az izomerarányt.

Az immóniumsó kimutatása /55., 59. o./

Bemérünk egy-egy 25 ml-es gömblombikba 0,15 g 2



ill. 6 ketont és 10 ml 0,1 n sósavoldatot. Az elegyeket visszafolyózzuk. Időnként 2 x 50  $\mu$ l mintát veszünk. Az egyiket etanollal 25 ml-re higitjuk és felvesszük az oldat uv spektrumát. A másikhoz kevés etanolt adunk és meglugositjuk. Félóra eltelte után meg-savanyítjuk, majd ezt is 25 ml-re higitva, uv spektrumot készítünk. A spektrumok 363 nm körül jelentkező abszorpciójának intenzitás változásából állapítjuk meg az egyensúly beállításához szükséges időt.

Az abszorpciókból /A/ számítjuk ki az lb dihidro-izokinolin tartalmat:

$$[\text{lb}] = \frac{A \times M_s}{3 \times k \times \varepsilon} \times 10^4 \%$$

ahol  $M_s$ : a molekulaszúly,  $k$ : a kivetta vastagsága cm-ben,  $\varepsilon$  pedig az lb moláris extinkciója.

Az első minta adataiból az lb és a megfelelő immóniumsó együttes mennyisége számolható. A lugositott sorozat adatai pedig csak az lb izokinolin származékot adják meg. A kettő különbsége az immóniumsó tartalom.

#### Ketonok epimerizálása /57., 59. o./

##### - savban

Bemérés mint a fenti kísérleteknél. Az elegyet forraljuk és időnként 25  $\mu$ l mintát veszünk, amit kromatografálunk és meghatározzuk az izomerarányt.

##### - lug jelenlétében

Feloldunk 0,15 g 5 ill. 6 ketont 10 ml etanolban, amely 0,1 ml 1%-os NaOH oldatot is tartalmaz. Az elegyet forraljuk. Öt óra eltelte után az összetétel nem változik, meghatározzuk az izomerarányt.

##### - alkoholban

Bemérés mint fent, de lug hozzátétele nélkül.

Az egyensúly a 6b és 6c keton között 10 óra eltelte után beáll, míg a többi ezidő alatt változatlan marad.

#### Ketonok gyűrűfelnyílása savban /53. o./

Külön-külön feloldunk 0,1 mmól 5, 6 és 7 ketont 20 ml n sósav oldatban. Az egyes oldatokat ampullákba /5 ml-es/ egy mililiterenként kimérjük, majd az ampullákat leforrasztjuk. Az összes ampullát termosztátba /75°C/ helyezzük, ahonnan időközönként egyet-egyet kiemelünk és 25 ml-es mérőlombikba mossuk át, etanollal feltöltve.

Felvesszük ezen oldatok UV spektrumát, melyeket a 363 nm körül jelentkező elnyelés alapján értékelünk.

#### Ketonok oxidálódási sebessége /63. o./

Feloldunk 0,3 mmól 5 illetve 6 ketont 10 ml ecetsavban és 0,3 g merkuri-acetátot adunk hozzá. Az elegyet termosztátban tartjuk 40°C-on. Időnként mintát veszünk, /50 µl/ amit 25 ml-re töltünk etanollal. Ennek az oldatnak vesszük fel az UV spektrumát és a 365 nm-en mutatkozó abszorpció értékeket hasonlítjuk össze.

#### Ketonok bázicitásának meghatározása /83. o./

Feloldunk 0,5 mmól 5 illetve 6 ketont 20 ml etanolban, majd ugyanannyi vizet adunk hozzá. Az oldatokat üveg - telített kalomel elektródpár és PHM 27 típusú pH-mérő alkalmazásával 20°C-on megcitráljuk. A mérőoldatot - 0,1 n perklórsav 50 % etanol tartalommal- részletekben adagoljuk. Meghatározzuk a félig . közömbösített állapothoz tartozó pH értékeket, ami megfelel a savi disszociációs állandóknak /pK<sub>A</sub>/.



Ketonok kvaternizációja /83. o./

Feloldunk 1 mmól 5 illetve 6 ketont dimetilformamidban /5 ml/, majd 0,5 ml metil-jodidot adunk az elegyhez, szobahőmérsékleten kevertetjük. Öt óra eltelte után az 5b és 6b keton oldata változatlan, a 6a és 6c keton kvantitativ átalakul, 6a-metojodid /op.: 225-26°C/ illetve 6c-metojodid /op.: 205-206°C/ keletkezik, amiket kiszűrünk.

Az 5a ketonból kvantitativ 3,4-dimetoxi-2-metildihidro-izokinolinium-jodidot /op.: 198-200°C/ kapunk, hasonlóan mint 1 mmól 1b izokinolin származék 5 ml dimetil-formamidban 0,5 ml metil-jodid hatására végbe menő reakciójában.

Termékarány az oximképzésnél /85. o./

- Savas közegben:

Feloldunk 30 ml vízben 3 g hidroxilamin-klórhidrátot 95°C-ra melegítjük és 10 mmól 5 illetve 6 ketont adunk hozzá. Lehűlni hagyjuk és másnapig jégszekrénybe tesszük. A kristályokat szűrjük, vízzel mossuk, majd 50 ml 50 %-os vizes etanolban feloldjuk. Lugositás után az etanolt ledesztilláljuk, a kristályokat kiszűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. Így közel kvantitativ mennyiségben oxim-bázisokat kapunk.

Ezekből az anyagokból 5 cg-ot 1 ml kloroformban oldva szilikagél lemezen /2mm-es; Merck/ kromatografálunk. A lekapart foltokat kloroformmal eluálva /össztérfogat 10,0 ml/ a 283 nm körül jelentkező abszorpciós maximumból számítjuk az izomerarányt.

- Semleges közeg:

Feloldunk 50 ml forró etanolban 10 mmól 5 illetve 6 ketont. Hozzáadjuk 0,8 g hidroxilamin-hidroklorid



semlegesített vizes oldatát /4 ml/. Tíz perc múlva 20 ml vizet adunk az elegyekhez és az etanolt desztillációval eltávolítjuk. A kristályokat szűrjük, vízzel mossuk, szárítjuk. Így közel kvantitatív mennyiségben a megfelelő oxim bázisokat kapjuk.

A termékarányt a fentiek szerint határozzuk meg.

- Lugos közeg:

Feloldunk 50 ml forró etanolban 10 mmól 5 illetve 6 ketont. Hozzáadunk 0,8 g hidroxilamin-hidroklorid és 0,8 g NaOH 5 ml vízben készült oldatát. Továbbiakban a semleges közegnél írottak szerint járunk el.

Deoximálás /89. o./

Feloldunk 10 ml etanol és 6 ml víz elegyében 1 mmól 32 - 39 oximot. Hozzáadunk 2 ml 1 n sósavat és két órán keresztül forraljuk. Az oldatokat semlegesítjük és az alkoholt desztillációval eltávolítjuk. A kapott kristályokat szűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Azonosításuk kromatográfiával és IR spektroszkópiával történik.

Oximok vázizomerizációja /93. o./

Feloldunk 0,5 mmól 33 illetve 34 oximot és 5 ml etanol és 1,5 ml víz elegyében. Hozzáadunk 2,4 ml 10%-os NaOH oldatot. Az elegyeket 3 órán keresztül forraljuk.

Az oldatból 1 ml-t 2 mm-es szilikagél lemezen /Merck/ kromatografálunk. A termékarányt a fentebb írottak szerint állapítjuk meg. Kiindulva 33 oximból az elegy 25 % 34 oximot is tartalmaz, míg 34 oximból 25% 33 oximot is kapunk.

Termékarány a redukcióknál /103. o./

- Redukció Na/etanol rendszerben

Feloldunk 20 ml absz. benzolban 1 mmól 5 illetve 6 ketont, majd keverés közben 2,5 g apróra vágott nátriumot adagolunk hozzá. Ezután 30 ml vízmentes etanolt csepegtetünk a reakcióelegyhez úgy, hogy az enyhén forrjon. A nátrium elreagálása után az elegyet bepároljuk, a maradékot 40 ml benzolban felvesszük és 3x15 ml 5%-os sósavoldattal extraháljuk. Az egyesített savas fázist meglugositva az alkohol epimer elegy kiválik. Az anyagot szűrjük, vízzel mossuk és megszáritjuk.

A kapott alkohol epimer elegyből 5 cg-ot 1 ml kloroformban oldva szilikagél lemezen /2 mm-es; Merck/ kromatografálunk. A lekapart foltokat kloroformmal eluálva /össztérfogat 10 ml/ a 283 nm körül jelentkező abszorpciós maximumból számítjuk az izomerarányt.

- Redukció L-szelektriddel

Feloldunk 4 ml abszolút tetrahydro-furánban 1 mmól 5 illetve 6 ketont. Keverés közben szárazjég-aceton hűtőkeverékkel  $-60^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük az elegyet. A reakcióedényt nitrogéngázzal öblítjük át és inert körülmények között 1,1 ml 1 mólos L-szelektrid oldatot /Aldrich; Litium-tri-sec-butyl-borohidrid/ csepegtetünk a keton oldatához. Ezen a hőmérsékleten egy órán át kevertetjük az elegyet, majd egy óra alatt szobahőmérsékletükre melegítjük. Hozzáadunk 1 ml etanolt és bepároljuk. A maradékot 40 ml benzolban felvesszük és 3x15 ml 5%-os sósavoldattal extraháljuk. Az egyesített savas fázisból lugosítás után az epimer elegy válik ki. Az arány meghatározását a fentiek szerint végezzük el.

- Redukció  $\text{KBH}_4$ -del

Feloldunk 25 ml metanolban 3 mmól 5 illetve 6 ketont, majd 0,4 g  $\text{KBH}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ -nak 2 ml víz és 10 ml



metanolban készült oldatát adunk hozzá. Szobahőmérsékleten két órán át kevertetjük az elegyet, majd bepároljuk. A maradékot 120 ml benzolban felvesszük, 3x50 ml 5%-os sósavoldattal extraháljuk. Az egyesített savas fázisból lugosítás után az epimer elegy válik ki. Az arány meghatározás a fentiek szerint.

- Redukció  $\text{LiAlH}_4$ -del

Feloldunk 15 ml abszolút éterben 1 mmól /0,315 g/ 6 ketont és ezt az oldatot 0,025 g  $\text{LiAlH}_4$  5 ml absz. éterben készült oldatához csepegtetjük keverés közben. Az elegyet egy órán át visszafolyózzuk, majd 4 ml 50%-os vizes etanolt adunk az elegyhez. A keletkezett csapadékot szűrjük, 20 ml etanollal mossuk. Az oldatot bepároljuk, a maradék az epimer elegy. Az arány meghatározás a fentiek szerint.

- Redukció Al-i-propiláttal

Feloldunk 10 ml abszolút izopropanolban 1 mmól /0,315 g/ 6 ketont, valamint 0,6 g aluminium-izopropilátot. Az elegyet két órán át forraljuk az acetont kidesztillálva. Ezután az oldószert lepároljuk, a maradékot 10 ml 1%-os sósavoldatban felvesszük. Ebből az oldatból 1 ml-t kromatografálunk az epimerarány meghatározása végett.

- Redukció hidrogénezéssel

Feloldunk 10 mmól 5 illetve 6 ketont 200 ml etanolban, majd kb 15 g semlegesre mosott Raney-nikkel katalizátort adunk az elegyhez. Autoklávban /1 l térfogat/ 90 atm hidrogéngáz nyomáson és 80°C hőmérsékleten 7 órán keresztül reagáltatjuk. A katalizátort kiszűrjük, az oldatot bepároljuk. A maradékból a leirtak szerint kromatografálva határozzuk meg az epimerarányt.



Az alkoholok acilezésének relativ felezési idői /108. o./

Bemérünk 0,2 g 40, 41 illetve 43 alkoholt 2 ml ecetsav 0,6 ml ecetsavanhidrid és 0,1 ml 2,5 n jégecetes perklórsav elegyébe. Az oldatokat visszafolyózzuk. Időnként /kezdetben 10 percenként majd óránként/ 0,1 ml mintát kivéve kromatografálunk /2 nm-es Merck szilikagél lemez/. A kiindulási alkoholnak megfelelő foltot 10 ml kloroformmal eluálva a 283 nm körül jelentkező uv elnyelési maximumokból a kiindulási anyagok fogyását, majd ezekből pedig a felezési időket állapítjuk meg.

Az alkoholok Oppenauer-oxidációja /109. o./

Feloldunk 1 mmól 40 illetve 43 alkoholt 12 ml vízmentes toluolban és 4 ml ciklohexanont adunk hozzá. Az oldatot felforraljuk és 1-2 ml ledesztillálunk belőle. Ezután 0,67 g alumínium-izopropilát 4 ml toluolban készült oldatát adjuk az elegyhez. Keverés közben 3-4 ml oldószert ledesztillálunk, majd 24 órán át visszafolyózzuk az oldatot.

Lehűlés után 0,2 ml vizet adunk a rendszerhez, a csapadékot szűrjük, benzollal mossuk. A szűrletet 4x5 ml 1%-os sósavoldattal extraháljuk, majd a savas oldatot lugositva /10%-os  $\text{NH}_4\text{OH}$ / a terméket benzollal extraháljuk. A benzolos oldat bepárlási maradéka 0,2 - 0,3 g, amely 40a és 40b alkoholokból kiindulva 6a, 43a-ból 6b ketonnak bizonyul. A 43b alkoholt változatlanul izolálni lehet.

8-AZAGONA-12-ONOK

rac-8-aza-13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-12-on /3a /

1,3 g /0,01 mól/ 1a bázis, 2,5 ml 2a keton, 67 mg metilamin-klórhidrát és 6 ml etanol elegyét 2 órán át visszafolyózzuk, ez idő alatt az 1a 95%-a elreagál. Az elegyhez 5 ml etanolt adunk és másnapig jégszekrénybe tesszük. Szűrjük és a nyersterméket tiszteres etanolban átkristályosítjuk. Így 0,5 g /20%/ tiszta 3a ketont kapunk, op.: 102-108°C. Az anyalug 3b ketont is tartalmaz.

Analizis: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO /241,32/ C: 79,63 H: 7,94 N: 5,80 %.

Talált: C: 79,41 H: 8,36 N: 5,89 %.

IR /KBr/: 1455, 1500, 1715. /CHCl<sub>3</sub>/: 2760, 2810, 2875, 2920, 2945, 2975.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 4,02 /1,q,H-9/; 7,13 /4,m,H-aromás/.

rac-8-aza-D-homo-gona-1,3,5/10/-trien-12-on /4a /

1,3 g /0,01 mól/ 1a bázis, 2,5 ml 2b keton, 67 mg metilamin-klórhidrát és 6 ml etanol elegyét 6 órán át visszafolyózzuk, ez idő alatt az 1a 90%-a elreagál. Az elegyhez 5 ml etanolt adunk, másnapig jégszekrényben tartjuk, majd szűrjük. A nyersterméket tiszteres mennyiségű etanolban kétszer átkristályosítva 0,25 g /10%/ tiszta 4a ketont kapunk, op.: 130-132°C.

Analizis: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO /255,35/ C: 79,96 H: 8,29 N: 5,49 %.

Talált: C: 79,26 H: 8,64 N: 5,55 %.

IR /KBr/: 1450, 1500, 1710. /CHCl<sub>3</sub>/: 2760, 2815, 2865, 2940, 2980.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,90 /1,q,H-9/; 7,10 /4,m,H-aromás/.



rac-8-aza-D-homo-9 $\beta$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-12-on /4b /

A 4a nyerstermékének anyalugját és az átkristályosítási anyalugokat egyesítjük, vákuumban beszükitjük, majd benzolban /5 ml/ feloldjuk. Tízszor 2 ml 1%-os HCl oldattal extraháljuk. Az 5. és 6. extraktumot egyesítjük, telített Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oldattal meglugosítjuk. A csapadékot szűrjük, 1 ml etanolban átkristályosítjuk. Így 0,02 g tiszta 4b ketont kapunk, melynek olvadáspontja 145-150°C.

Analizis, talált: C: 79,68 H: 8,68 N: 5,37 %.

IR /KBr/: 1455, 1495, 1710. /CHCl<sub>3</sub>/: 2865, 2945, 2980.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 4,30 /1,q,H-9/; 7,10 /4,m, H-aromás/.

rac-2,3-dimetoxi-8-az-13 $\alpha$ -gona-1,2,5/10/-trien-12-on /5a /

23 g /0,1 mól/ 1b klórhidrát, 25 ml 2a keton, 4 ml 6n HCl és 50 ml etanol elegyét 8 órán át visszafolyózzuk. Lehütjük, másnapig jégszekrényben állni hagyjuk. A kiszűrt és etanollal kimosott nyers sósavas sót 800 ml forró vízben feloldjuk, derítjük, majd langyos oldatot telített Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oldattal meglugosítjuk. A kristályokat szűrjük, bő vízzel mossuk, szárítjuk. Ezt az anyagot 200 ml etanolban átkristályosítva 21 g /70%/ tiszta 5a ketont kapunk, op.: 117-119°C.

Analizis: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> /301,39/ C: 71,73 H: 7,69 N: 4,64 %.

Talált: C: 71,79 H: 7,44 N: 4,28 %.

MS: 301 /70/, 300 /100/, 258 /20/, 192 /12/.

UV /EtOH/: 283 /3,59/.

IR /KBr/: 1520, 1615, 1715. /CHCl<sub>3</sub>/: 2760, 2820, 2840, 2880, 2920, 2945, 2975.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,84 /6,s,MeO/; 3,8 /H-9/; 6,61 /2,s,H-aromás/.



rac-2,3-dimetoxi-9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-12-on /5b /

5,5 g /28 mmól/ 1b bázist feloldunk 9 ml 2a keton és 5 ml etanol elegyében, majd 1 ml 40%-os nátronlugot és 4 ml vizet adunk hozzá. Az elegyet 8 órán keresztül vissza-folyózzuk és egy éjszakán át jégszekrényben történő állás után szűrjük, 2 x 10 ml etanollal mossuk. Így 3,1 g /38%/ 156-158°C-on olvadó 5b ketont /10-15% 5a szennyezéssel/ nyerünk. Tiszteres mennyiségű etanolban átkristályosítva, 2,1 g /25%/ tiszta 5b ketont kapunk, op.: 162-164°C.

Analizis, talált: C: 71,63 H: 7,83 N: 4,80 %.

MS: 301 /70/, 300 /100/, 258 /16/, 192 /14/.

UV /EtOH/: 283 /3,59/.

IR /KBr/: 1520, 1615, 1715. /CHCl<sub>3</sub>/: 2840, 2880, 2920, 2945, 2975.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,83 /6,s,MeO/; 4,15 /1,q,H-9/; 6,60 6,65 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-9 $\alpha$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-12-on /6b /

192 g /1 mól/ 1b bázis, 250 ml 2b keton, 500 ml etanol és 40 ml 0,1%-os NaOH oldatot nitrogénatmoszférában 55 óráig visszafolyózzuk. Ez idő alatt az 1b dihidro-izokinolin fele átalakul. A reakcióelegyet másnapig hűtőszekrénybe tesszük. Szűrjük és a kapott kristályokat 2 x 100 ml etanollal mossuk, 93 g /30%/ 149-152°C olvadáspontu anyagot kapunk /6b-izomer, 5-10% 6a-izomer szennyezéssel/. Tiszteres mennyiségű etanolban átkristályosítjuk, 73 g /23%/ tiszta 6b ketont nyerünk, op.: 153-154°C.

Analizis: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> /315,42/ C: 72,35 H: 7,99 N: 4,44 %.

Talált: C: 72,22 H: 8,13 N: 4,46 %.

MS: 315 /84/, 314 /100/, 272 /50/, 191 /56/.

UV /EtOH/: 283 /3,60/.

IR /KBr/: 1510, 1525, 1715. /CHCl<sub>3</sub>/: 2845, 2865, 2945, 2980.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 1,2-3,4 /16,m/; 3,85 3,87 /6,s,MeO/; 4,24  
/1,q,H-9/; 6,47 6,56 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-gona-1,3,5/10/-trien-12-on /6a /

A 6b cikloaddíciós anyalugjához 6,7 g /0,1 mól/ metil-amin-klórhidráttal adunk és az elegyet négy órán keresztül visszafolyózzuk. Ez idő alatt a kiindulási izokinolin másik fele is elreagál. Hűtőszekrényben egy éjszakát állni hagyjuk, majd szűrjük, 2 x 100 ml etanollal mossuk, 109 g /35%/ 146-149°C-on olvadó kristályokat kapunk /6a-izomer, 10-15% 6b-izomer szennyezéssel/. Ötszörös mennyiségű benzolban át-kristályosítjuk, 57 g /18%/ tiszta 6a ketont nyerünk, op.: 155-157°C.

Talált: C: 72,44 H: 8,11 N: 4,52%.

MS: 315 /70/, 314 /100/, 272 /30/, 191 /42/.

UV /EtOH/: 283 /3,60/.

IR /KBr/: 1520, 1615, 1705. /CHCl<sub>3</sub>/: 2765, 2820, 2845,  
2865, 2945, 2980.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 1,0-3,0 /15,m/; 3,35 /1,m/; 3,87 /3,s,MeO/;  
3,90 /3,s,MeO/; 3,88 /1,q,H-9/; 6,51 6,58  
/2,s,H-aromás/. /CDCl<sub>3</sub>+Eu/dpm/  $\delta$ : 4,54 /1,q,H-9/;  
5,03 5,04 /6,s,MeO/; 8,00 /2,s,H-aromás/.

A nyers 6a-izomer anyalugjából jégszekrényben másnapig kristályok válnak ki. Szűrjük, 2 x 50 ml etanollal mossuk, 38 g /12%/ 140-144°C-on olvadó második generációs anyagot kapunk /80% 6a és 20% 6b-izomer/. Az anyalugot bepároljuk, 200 ml benzolban oldjuk és 5 x 100 ml 2%-os sósavoldattal extraháljuk. Az egyesített savas oldatokat telített nátrium-karbonát oldattal meglugosítjuk /pH=8/ és 4 x 100 ml vízzel mossuk, izzított nátrium-szulfáton szárítjuk és



bepároljuk. A maradék 55 g /18%/ izomer elegy /50% 6a, 35% 6b-izomer/. A cikloaddíció összesített nyeredéke 95%.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-9 $\beta$ -gona-1,3,5/10/-trien-  
-12-on /6c /

31,4 g /0,144 mól/ 1b klórhidrát, 51 ml 2b keton, 46 ml etanol és 9 ml víz elegyét nitrogénatmoszférában 60 órát visszafolyózzuk. Ezután az elegyet kb. felére beszűkítjük, szobahőmérsékletre hűtjük és a kivált kristályokat szűrjük, 3 x 20 ml hideg etanollal mossuk. Így 16,2 g keton-klórhidrátot kapunk /6a és 6b-izomer elegy/. Az anyalugot a mosófolyadékkal egyesítjük, majd bepároljuk. A maradékot 200 ml vízben felvesszük és 3 x 50 ml benzollal extraháljuk. A vizes részt telített nátrium-karbonát oldattal meglugosítjuk, majd 200 ml benzollal a bázist extraháljuk. A benzolos oldatot 1%-os sósavval /10 x 10 ml/ extraháljuk. A harmadiktól a kilencedik frakcióig a savas oldatokat egyesítjük, telített nátrium-karbonát oldattal meglugosítjuk. A vizet előntjük és a maradékot kevés alkohollal eldörzsölve szűrőre visszük. Így 6 g 6c-izomerben dus elegyet kapunk, melyet 17 ml etilalkoholban át-kristályosítunk, 25°C-on szűrve 4,5 g nyers 6c ketont nyerünk, mely főleg 6b-izomerrel szennyezett. Ezt a keveréket 100 ml benzolban oldjuk, 3 x 10 ml sósavval /1%-os/ extraháljuk. Az 1. és 2. részt egyesítjük telített nátrium-karbonát oldattal meglugosítjuk, a kivált anyagról a vizet előntjük. Az így kapott maradékot 80 ml etilalkoholban át-kristályosítjuk, 5°C-on szűrve 1,4 g 6c ketont nyerünk. Ezt az anyagot 30 ml metanolban forrón oldjuk, majd lassan 10°C-ra hűtjük, a kivált kristályokat szűrjük, hideg metilalkohollal mossuk, szárítjuk. Így 1,25 g /2,7%/ tiszta 6c-izomerhez jutunk, op.: 154,5-156°C.

Analízis, talált: C: 72,56 H: 8,10 N: 4,50 %.



MS: 315 /75/, 314 /100/, 272 /35/, 191 /45/.

UV /EtOH/: 283 /3,57/.

IR /KBr/: 1515, 1605, 1705. /CHCl<sub>3</sub>/: 2840, 2860, 2940, 2975.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 1,0-3,5 /16,m/; 3,90 /6,s,MeO/; 4,75 /1,t,H-9/; 6,56 6,64 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-dihomo-9 $\beta$ ,13 $\xi$ -gona-1,3,5/10/-  
-trien-12-on /2 /

7,65 g /0,04 mól/ lb bázis, 14 ml etanol, 1,4 ml 10%-os NaOH és 5 ml viz elegyét 65 órán keresztül visszafolyózzuk. A reakcióelegyet 3 napig hűtőszekrényben tartjuk, a kikristályosodott anyagot szűrjük, 3 x 10 ml etanollal mossuk, majd szárítjuk. A nyers termék 4,6 g /35%/ op.: 132-136°C /a-izomer, 5-10% b-izomerrel szennyezve/. Tiszteres mennyiségű etanolban kétszer átkristályosítjuk, így 3,0 g tiszta a-izomert kapunk, op.: 142-144,5°C, termelés 23%.

Analízis: C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> /329,44/ C: 72,92 H: 8,26 N: 4,25 %.

Talált: C: 72,42 H: 8,09 N: 4,64 %.

UV /EtOH/: 282 /3,62/.

IR /KBr/: 1525, 1620, 1710. /CHCl<sub>3</sub>/: 2855, 2840, 2940, 2970.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,83 /6,s,MeO/; 4,1 /1,q,H-9/; 6,53 6,61 /2,s,H-aromás/.

7a-val kevert b-izomert tartalmaz a cikloaddíció anyalugja. Ezt és az átkristályosítási anyalugokat egyesítjük, harmadára beszükitjük. Jégszekrénybe tesszük, másnap a kristályokat szűrjük, 2,4 g 1:1 a,b-izomer keveréket kapunk. Szobahőmérsékleten 80 ml acetonban oldjuk és 70%-os perklorátsavval pH=1-ig savanyítjuk. Kristályokat kapunk, amiket szűrünk, 20 ml acetonnal szuszpendálva mosunk. 1,6 g az a-izomer perklorátja, op.: 216-226°C. Az anyalugot be-

pároljuk a maradékot 25 ml etanol és 4 ml viz elegyében forrón oldjuk, a nem oldódó részt kiszűrjük /0,1 g a-izomer perklorát/. Az oldatot majnem szárazra pároljuk, és kevés hideg etanollal szűrőre visszük, 1,5 g b-izomer perklorátot nyerünk, op.: 165-170°C. Ezt 25 ml aceton és 10 ml viz elegyében melegítéssel feloldjuk, és pH=8-9-ig lugositjuk. Így 1,0 g nyers b-izomert kapunk, op.: 125-138°C. Ötszörös mennyiségű etanolban átkristályosítjuk 0,7 g /5%/ tiszta b-izomert nyerünk, op.: 133-137°C.

Analizis, talált: C: 73,12 H: 8,61 N: 4,40 %.

UV /EtOH/: 281 /3,63/.

IR /KBr/: 1520, 1615, 1700. /CHCl<sub>3</sub>/: 2840, 2855, 2940, 2975.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,83 /6,s,MeO/; 4,13 /1,q,H-9/; 6,47 6,58 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-metiléndioxi-8-aza-13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-12-on /8a /

2,1 g /0,01 mól/ 1c hidroklorid, 2,5 ml 2a keton 3 ml etanol és 0,2 ml viz elegyét 9 órán át visszafolyózzuk. Az elegyet lehütjük, másnapig szobahőfokon állni hagyjuk, szűrjük, etanollal mossuk. A kapott nyers sósavas sót 30 ml viz és 10 ml etanol elegyében enyhe melegítéssel feloldjuk, derítjük, majd telített Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oldattal meglugositjuk./pH=9/. A kristályokat szűrjük, vízzel mossuk, száritjuk. A kapott bázist 20 ml etanolban átkristályosítjuk, így 1,0 g /46%/ a-izomert kapunk, op.: 120-122°C.

Analizis: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> /285,35/ C: 71,56 H: 6,71 N: 4,91 %.

Talált: C: 70,55 H: 6,76 N: 4,77 %.

IR /KBr/: 1490, 1510, 1715. /CHCl<sub>3</sub>/: 2760, 2815, 2880, 2915, 2980.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,92 /1,q,H-9/; 5,88 /2,s,-OCH<sub>2</sub>O-/; 6,51 6,54 /2,s,H-aromás/.



rac-2,3-metiléndioxi-8-aza-9 $\beta$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-  
-trien-12-on /8b /

1,75 g /0,01 mól/ 1c bázis, 3,5 ml 2a keton, 0,3 ml 10%-os NaOH, 1,7 ml etanol valamint 1,0 ml víz elegyét 8 órán át visszafolyózzuk. Az elegyet lehűtjük, majd 5 ml étert és 1 ml etanolt adunk hozzá. Másnapig állni hagyjuk, szűrjük, kétszer 5 ml hideg etanollal mossuk. A kapott anyagot 20 ml etanolban átkristályosítjuk így 0,5 g /23%/ tiszta b-izomert kapunk, op.: 154-156°C.

Analizis, talált: C: 70,34. H: 6,89 N: 4,99 %.

IR /KBr/: 1490, 1510, 1710. /CHCl<sub>3</sub>/: 2775, 2830, 2880, 2915, 2980.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 4,12 /1,q,H-9/; 5,92 /2,s,-OCH<sub>2</sub>O-/; 6,57 6,60 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-metiléndioxi-8-aza-D-homo-9 $\beta$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-  
-trien-12-on /9b /

52,8 g /0,03 mól/ 1c bázis, 120 ml 2b keton, 250 ml etanol, 30 ml víz és 10 ml 40%-os NaOH elegyét nitrogén-atmoszférában 74 órán keresztül visszafolyózzuk. Az 1c 74%-a elreagál. Lehűtjük és jégszekrényben két napig állni hagyjuk, szűrjük 2 x 50 ml etanol-víz 5:1 elegyével mossuk. Így 35 g /39%/ nyersterméket kapunk, /20-25% a-izomer szennyezéssel/ melyet negyvenszeres etanolban kétszer átkristályosítunk. 13 g /16%/ tiszta b-izomert kapunk, op.: 202-204°C.

Analizis: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> /299,37/ C: 72,21 H: 7,07 N: 4,68 %.

Talált: C: 72,12 H: 7,66 N: 4,58 %.

IR /KBr/: 1490, 1510, 1715. /CHCl<sub>3</sub>/: 2775, 2830, 2865, 2940, 2980.



PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 4,18 /1,q,H-9/; 5,89 /2,s,-OCH<sub>2</sub>O-/; 6,52  
6,60 /2,s,H-atomás/.

rac-2,3-metiléndioxi-8-aza-D-homo-gona-1,3,5/10/-trien-  
-12-on /9a /

A 9b alkoholos átkristályosítás anyalugjait bepároljuk. A maradékot 600 ml benzolban oldjuk, majd 300 ml 2%-os HCl-val extraháljuk. A vizes extraktumot másnapig szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A kivált kristályokat szűrjük, hideg etanollal mossuk, majd 200 ml vízben oldjuk. A vizes oldatot pH=9-ig lugositjuk. A kristályos bázist szűrjük és etanolban kétszer átkristályosítjuk. Így 5 g /8%/ tiszta a-izomert kapunk, op.: 198-201°C.

Analízis, talált: C: 71,91 H: 7,60 N: 4,71 %.

IR /KBr/: 1495, 1515, 1705. /CHCl<sub>3</sub>/: 2775, 2830, 2855,  
2940, 2980.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,90 /1,q,H-9/; 5,90 /2,s,-OCH<sub>2</sub>O-/; 6,55 6,60  
/2,s,H-aromás/.

rac-2,3-metiléndioxi-8-aza-D-dihomo-9 $\xi$ ,13 $\xi$ -gona-1,3,5/10/-  
-trien-12-on /10/

17,5 g /0,1 mól/ 1c bázis, 40 ml 2a keton, 50 ml etanol, 14 ml víz és 4 ml 10%-os NaOH elegyét nitrogénatmoszférában 77 órán át visszafolyózzuk. Hűtőszekrényben tartjuk két napon keresztül, majd a kristályokat szűrjük, 2 x 20 ml hideg etanollal mossuk. Így 6,1 g izomer elegyet /a,b/ kapunk, melyet husszoros etanolban háromszor átkristályosítunk, 1,2 g /4%/ tiszta b-izomert kapunk, op.: 165-167°C.

Analízis: C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> /313,38/ C: 72,82 H: 7,04 N: 4,47 %.

Talált: C: 72,67 H: 7,67 N: 4,32 %.

Analizis:  $C_{19}H_{23}NO_3$  /313,38/ C: 72,82 H: 7,04 N: 4,47 %.

Talált: C: 72,67 H: 7,67 N: 4,32 %.

IR /KBr/: 1490, 1510, 1705. / $CHCl_3$ /: 2775, 2835, 2875, 2935, 2980.

PMR / $CDCl_3$ /: 4,16 /1,q,H-9/; 5,94 /2,s,- $OCH_2O$ -/; 6,55 6,42 /2,s,H-aromás/.

A cikloaddíció anyalugjából 7 g izomerelegy izolálható. Az alkoholos átkristályosítás anyalugjait egyesítjük és bepároljuk. A maradékot /3,4 g/ etanolban /60 ml/ átkristályosítjuk, a terméket  $30^{\circ}C$ -on szűrjük. A kapott anyagot /2,0 g/ etanolban még egyszer átkristályosítjuk. A második átkristályosítás anyalugját  $-10^{\circ}C$ -ra hűtjük, szűrjük. Így 0,25 g /0,7 %/ a-izomert kapunk, op.:  $150-152^{\circ}C$ .

Analizis, talált: C: 72,97 H: 7,98 N: 4,48 %.

IR /KBr/: 1490, 1510, 1705. / $CHCl_3$ /: 2775, 2835, 2875, 2940, 2985.

PMR / $CDCl_3$ /: 4,00 /1,s,H-9/; 5,88 /2,s,- $OCH_2O$ -/; 6,48 6,55 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dietoxi-8-aza-13~~4~~-gona-1,3,5/10/-trien-12-on /11a/

25,0 g /0,1 mól/ 1d klórhidrát, 33 ml 2a keton, 6 ml víz és 32 ml etanol elegyét 18 órán át visszafolyózzuk. Másnapig jégszekrényben állni hagyjuk, majd szűrjük, etanollal mossuk. A kapott sósavas sót /op.:  $192-187^{\circ}C$ / 300 ml vízben oldjuk, derítjük és telített nátrium-karbonát oldattal pH=9-ig lugosítjuk. A nyers bázist tízszeres mennyiségű etanolban átkristályosítjuk. Így 13 g / 40% / tiszta a-izomert kapunk, op.:  $116-117^{\circ}C$ .

Analizis:  $C_{20}H_{27}NO_3$  /329,42/ C: 72,92 H: 8,26 N: 4,25 %.

Talált: C: 72,62 H: 8,78 N: 4,20 %.

.. IR /KBr/: 1525, 1620, 1710. / $CHCl_3$ /: 2760, 2820, 2880,  
2920, 2945, 2980.

PMR / $CDCl_3$ /: 1,40 /6,t,- $OCH_2-CH_3$ /; 4,05 /4,q,- $OCH_2-CH_3$ ;  
6,56 6,60 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dietoxi-8-aza-9 $\beta$ ,13 $\alpha$ -gon-1,3,5/10/-trien-12-on /11b/

A lla-izomer sósavas sójának anyalugját bepároljuk, 200 ml vízben felvesszük a maradékot, és 3 x 50 ml benzollal extraháljuk. A vizes fázist pH=9-ig lugositjuk. A keletkező csapadékot szűrjük, vízzel mossuk, majd tiszteres mennyiségű etanolban kristályosítjuk. A kristályos anyag / 5 g / a- és b-izomer elegye. Az anyalughoz azonos térfogatú forró vizet adunk, állni hagyjuk, majd szűrjük. Így 0,5 g tiszta b-izomert nyerünk, op.: 178-182°C.

Analizis, talált: C: 73,46 H: 8,69 N: 4,45 %.

IR /KBr/: 1530, 1615, 1710. / $CHCl_3$ /: 2760, 2820, 2880,  
2920, 2945, 2980.

PMR / $CDCl_3$ /: 1,40 /6,t,- $OCH_2-CH_3$ /; 4,05 /4,q,- $OCH_2-CH_3$ ;  
6,60 /2,s,H-aromás/.



rac-2,3-dietoxi-8-aza-D-homo-gona-1,3,5/10/-trien-  
-12-on /12a /

12,0 g /0,048 mól/ 1d klórhidrát, 17 ml 2b keton, 16 ml etanol és 3 ml víz elegyét 60 órán át visszafolyózzuk. Ezután az elegyet beszűkitjük, 400 ml vízben felveszszük, 3 x 50 ml benzollal extraháljuk. A vizes részt pH=9-ig lugositjuk telített nátrium-karbonát oldattal. Olajos anyagot kapunk, amit 50 ml etanollal eldörzsölünk. A keletkezett kristályokat szűrjük, 8 g /50%/ izomerelegyet kapunk /a- és b-izomer/, az anyalug a c-izomert tartalmazza. A kristályokat tízszeres etanolban négyszer átkristályosítjuk /30-40°C-on szűrve/. Így 1,6 g /10%/ tiszta a-izomert kapunk, op.: 162-163°C.

Analízis:  $C_{21}H_{29}NO_3$  /343,47/ C: 73,43 H: 8,51 N: 4,06 %.

Talált: C: 73,06 H: 8,51 N: 3,97 %.

IR /KBr/: 1520, 1610, 1705. /CHCl<sub>3</sub>/: 2760, 2820, 2865, 2940, 2985.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 1,40 /6,t,-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>/; 4,03 /4,q,-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>/; 6,52 6,58 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dietoxi-8-aza-D-homo-9 $\beta$ -gona-1,3,5/10/-trien-  
-12-on /12c /

A 12a nyerstermék anyalugját bepároljuk, majd 40 ml benzolban feloldjuk, és 7 x 15 ml 2,5%-os HCl-val extraháljuk. A savas oldatokat szobahőmérsékleten másnapig állni hagyjuk. A második és harmadik frakcióban kivált kristályokat kiszűrjük és egyesítjük. Meleg vízben oldjuk, lugositjuk. A kapott nyers bázist szűrjük, vízzel alaposan mossuk és tízszeres mennyiségű etanolban átkristályosítjuk. Így 0,5 g /3%/ tiszta c-izomert kapunk, op.: 110-112°C.

Analízis, talált: C: 73,28 H: 8,77 N: 4,11 %.

IR /KBr/: 1520, 1605, 1715. /CHCl<sub>3</sub>/: 2870, 2950, 2985.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 1,40 /6,t,-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>/; 4,05 /4,q,-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>/;  
4,59 /1,t,H-9/; 6,58 6,68 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dietoxi-8-aza-D-homo-9 $\beta$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-  
-trien-12-on /12b /

22 g 1d bázis, 38 ml 2b keton, 26 ml etanol, 4 ml nátronlug és 10 ml víz elegyét nitrogénatmoszférában 30 órán át visszafolyózzuk. Az elegyet másnapig jégszekrénybe tesszük. A kristályokat szűrjük, 2 x 20 ml etanollal mossuk. A nyersterméket /15 g 44%, op.: 145-148°C/ 300 ml etanolban átkristályosítjuk. Így 12,2 g /38%/ tiszta b-izomert kapunk, op.: 149-150°C.

Analízis, talált: C: 73,45 H: 8,93 N: 4,06 %.

IR /KBr/: 1530, 1615, 1720. /CHCl<sub>3</sub>/: 2880, 2950, 2990.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 1,40 /6,t,-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>/; 4,00 /4,q,-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>/;  
6,50 6,58 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dihidroxi-8-aza-13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-12-on /13a /

10,9 g /0,05 mól/ 1e bázis, 21 ml 2a keton, 24 ml etanol és 2 ml víz elegyét 11 órán keresztül visszafolyózzuk. A lehűtött elegyhez 300 ml étert adunk, a kicsapódott anyagot szűrjük, éterrel mossuk: 1,7 g /12,5%/ izomerelegyet / op.: 105-129°C/ kapunk. Az éteres anyalugot beszűkítjük, petroléterrel digeráljuk, a nem oldódó olajat 50 ml éter és 3 ml etanol elegyében kristályosítjuk -10°C-on szűrve. A két anyagot egyesítjük és ötvenszeres mennyiségű etanolban háromszor átkristályosítjuk. Így 2,1 g /18%/ tiszta a-izomert kapunk, op.: 146-149°C.

Analízis: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> /273,32/ C: 70,31 H: 7,00 N: 5,13 %.

Talált: C: 70,76 H: 7,53 N: 4,89 %.



IR /KBr/: 1530, 1615, 1705, 3330, 3495. /CHCl<sub>3</sub>/: -  
PMR /DMFA<sub>d7</sub>/: 3,08 /1,q,H-9/; 6,20 6,22 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dihidroxi-8-aza-2 $\beta$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-12-on /13b /

A 13a ketonnál kapott nyerstermék éteres anyalugját bepároljuk. A kapott olajat kevés hideg acetonnal eldörzsöljük, jégszekrényben egy éjszakát állni hagyjuk, majd szűrjük. Így 4,0 g /29%/ nyers 13b-izomert kapunk, op.: 95-98°C. Ezt hatszoros mennyiségű etanol-viz 2:1 elegyében háromszor átkristályosítjuk, 2,6 g /18%/ tiszta 13b-izomert kapunk, op.: 110-113°C, az anyag egy mól kristályvizet tartalmaz.

Analizis: C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O /291,34/ C: 65,95 H: 7,27 N: 4,81 %.

Talált: C: 66,65 H: 6,81 N: 4,89 %.

IR /KBr/: 3370, 3605, 1695, 1620, 1535. /CHCl<sub>3</sub>/: 2760, 2815, 2880, 2970.

PMR /DMFA<sub>d7</sub>/: 3,62 /1,q,H-9/; 6,28 /2,s,H-aromás/.

rac-2-n-butoxi-3-metoxi-8-aza-D-homo-gona-1,3,5/10/-trien-12-on /14a /

5,6 g /0,024 mól/ 1f bázis, 8,4 ml 1-acetil-ciklohexen /2b /, 1 ml 10%-os NaOH, 3,5 ml viz és 8,5 ml etanol elegyét 10 órán át visszafolyózzuk. Lehütjük és az elegyet jégszekrényben két napot állni hagyjuk. A kivált kristályokat szűrjük, hideg etanollal mossuk, 2,1 g /24,5%/ nyersterméket kapunk, op.: 108-113°C. Husszoros mennyiségű metanolban kétszer átkristályosítjuk, így 1,0 g /11,7%/ tiszta 14a ketont kapunk, op.: 117-118,5°C.

Analizis: C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub> /357,48/ C: 73,95 H: 8,74 N: 3,92 %.

Talált: C: 73,86 H: 8,92 N: 4,33 %.



IR /KBr/: 1520, 1615, 1710. /CHCl<sub>3</sub>/: 2870, 2945.

rac-2-hidroxi-3-metoxi-8-aza-13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10-trien-  
-12-on /15a /

5,3 g /0,03 mól/ 6-metoxi-7-hidroxi-izokinolin /1 g/ 10 ml 1-acetil-ciklopentén /2a /, 12 ml etanol és 2 ml víz elegyét 8 órán keresztül visszafolyózzuk, Jégszekrényben három napot áll. A kivált anyagot szűrjük, 3 x 5 ml etanolal mossuk: 2,75 g /32%/ nyersterméket kapunk, op.: 174-177°C. Ezt az anyagot tizenháromszoros etanolban kristályosítjuk, így 2,1 g /25%/ tiszta 15a ketont kapunk, op.: 179-182°C.

Analizis: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> /287,36/ C: 71,05 H: 7,39 N: 4,87 %.

Talált: C: 71,27 H: 7,90 N: 4,95 %.

UV /EtOH/: 287 /3,63/.

IR /KBr/: 1520, 1600, 1700, 3370. /CHCl<sub>3</sub>/: 2760, 2810, 2845, 2880, 2920, 2945, 2975, 3555.

PMR /CDCl<sub>3</sub>: 3,78 /3,s,-OCH<sub>3</sub>/; 5,30 /1,s,OH/; 6,39 6,45 /2,s,H-aromás/.

rac-2-hidroxi-3-metoxi-8-aza-9 $\beta$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-  
-12-on /15b /

6,4 g /0,03 mól/ 1g klórhidrát, 10 ml 2a keton, 12 ml etanol és 3,3 ml víz elegyét 16 órán keresztül visszafolyózzuk. Lehütjük és a képződött kristályokat szűrjük, etanollal mossuk: 7,6 g sósavas só t kapunk, op.: 210-215°C, bomlik /a- és b-izomer elegye/. Ezt 200 ml vízben oldjuk, derítjük és telített nátrium-karbonát oldattal meglugosítjuk. Olajos anyagot kapunk, melyet - a vizet leöntve - kevés etanolban eldörzsölünk. A kristályokat szűrjük és 30 ml etanolban átkristályosítjuk. 2,1 g /24%/ 15a ketont /kevés 15b-vel szennyezve/ kapunk. Az átkristályosítás

anyalugját egyhabodára beszűkítjük, forrón derítjük és  $-10^{\circ}\text{C}$ -on szűrjük. Az így kapott anyagot  $0,8\text{ g op.}$ :  $138-141^{\circ}\text{C}$ / hatszoros mennyiségű etanolban majd nyolcszoros, mennyiségű metanolban  $-20^{\circ}\text{C}$ -on szűrve/ átkristályosítjuk. Így  $0,3\text{ g /3,4\%}$ / tiszta 15b ketont nyerünk,  $\text{op.}$ :  $139-141^{\circ}\text{C}$ .

Analizis:  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  /287,36/ C: 71,05 H: 7,39 N: 4,87 %.

Talált: C: 75,19 H: 7,67 N: 4,90 %.

IR /KBr/: 1520, 1605, 1710, 3370. / $\text{CHCl}_3$ /: 2760, 2820, 2845, 2880, 2920, 2945, 2975, 3555.

PMR / $\text{CDCl}_3$ /: 3,79 /3,s,- $\text{OCH}_3$ /; 3,9 /1,q,H-9/; 5,4 /1,s,OH/; 6,44 6,50 /2,s,H-aromás/.

rác-3-metoxi-8-aza-D-homo-9 $\beta$ -gon-1,3,5/10/-trien-12-on /16c /

7,4 g  $0,04\text{ mól/}$  1h bázis, 10 ml 2b keton, 1,6 ml viz, 2,7 g  $0,04\text{ mól/}$  metilamin-hidroklorid, és 20 ml etanol elegyét 4 órán át visszafolyózzuk. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot 75 ml vízben szuszpendáljuk, majd 2 x 20 ml benzollal extraháljuk. A vizes fázist hidegen megderítjük, majd lassan  $35^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, szűrjük:  $2,3\text{ g /20\%}$ / izomerelegyet kapunk,  $\text{op.}$ :  $157-168^{\circ}\text{C}$ . Az anyalugot  $0^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, szűrjük,  $0,65\text{ g /6\%}$ / nyers 16c ketont nyerünk,  $\text{op.}$ :  $179-184^{\circ}\text{C}$ . Ennek anyalugját bepároljuk, a maradék 1,6 g, amit huszonötszörös etanolban átkristályosítunk. Izomerelegyet  $\text{op.}$ :  $151-159^{\circ}\text{C}$ /kapunk, melynek anyalugját  $0^{\circ}\text{C}$ -ra hűtve  $0,30\text{ g /3\%}$ / nyers 16c ketont nyerünk,  $\text{op.}$ :  $177-184^{\circ}\text{C}$ . A két nyersterméket kétszer átkristályosítjuk  $-10^{\circ}\text{C}$ -on szűrjük/. Így  $0,70\text{ g /16\%}$ / tiszta 16c ketont kapunk,  $\text{op.}$ :  $181-184^{\circ}\text{C}$ .

Analizis:  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  /285,33/ C: 75,75 H: 8,12 N: 4,91 %.

Talált: C: 75,19 H: 8,27 N: 5,04 %.

UV /EtOH/: 277 /3,26/ 286 /3,24/.

IR /KBr/: 1500, 1580, 1615, 1710. / $\text{CHCl}_3$ /: 2840, 2865, 2945.

PMR / $\text{CDCl}_3$ /: 3,75 /3,s,- $\text{OCH}_3$ /; 4,65 /1,t,H-9/.



rac-2,3-dimetoxi-11<sup>ξ</sup>-metil-8-aza-9<sup>ξ</sup>,13<sup>ξ</sup>-gona-1,3,5/10/-  
-trien-12-on /17 /

11,4 g /0,05 mól/ 1b klórhidrát, 19 ml 2d keton 20 ml etanol és 1 ml víz elegyét 30 órán át visszafolyózzuk. Ezután az elegyet beszűkítjük, majd 1 ml 1n sósavval meg-savanyítva 200 ml vízben felvesszük. 3 x 30 ml benzollal extraháljuk. Az egyesített benzolos extraktumokat 5 x 20 ml

0,6n HCl-val kirázzuk. A harmadik részlet főleg 17c-izomert, a negyedik és ötödik pedig a 17a-izomert tartalmazza. A harmadik részletet meglugosítjuk, olajat kapunk, melyet 50 ml benzolban feloldunk, a sósavas extrakciót megismételjük, 10 x 10 ml 0,6n HCl-val. Az ekkor kapott harmadik és negyedik részletet egyesítjük, meglugosítjuk. Az olajat benzollal extraháljuk, a benzolos oldatot bepároljuk, a maradékot éterrel eldörzsöljük. A kristályokat szűrjük, 0,5 g nyersterméket kapunk, amit éterben átkristályosítunk. Így 0,25 g tiszta 17c-izomert nyerünk, op.: 142-146°C.

Analizis:  $C_{19}H_{25}NO_3$  /315,4/ C: 72,35 H: 7,89 N: 4,44 %.

Talált: C: 72,86 H: 8,52 N: 4,42 %.

IR /KBr/: 1525, 1615, 1710. /CHCl<sub>3</sub>/: 2760, 2820, 2840, 2880, 2920, 2945, 2970.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 1,12 /3,d,11-CH<sub>3</sub>/; 3,85 /6,s,-OCH<sub>3</sub>/;  
3,95 /1,d,H-9/; 6,55 6,62 /2,s,H-aromás/.

A fentiekben kapott negyedik és ötödik savas frakciót egyesítjük, és meglugosítjuk. A kapott olajat 50 ml benzolban feloldjuk és 100 ml víz és 2 ml 6n sósav elegyével 10 részletben extraháljuk. Az első és második frakcióból c-izomer nyerhető. A 6.-9. részlet az a-izomert tartalmazza, melyeket a c-izomer készítésénél leírt második savas extrakció 7.-9. frakciójával egyesítünk. A savas oldatot meglugosítjuk, majd a keletkezett olajat benzollal extraháljuk. A benzolos oldatot megszáritjuk és bepároljuk.



A maradékot /2g/ éter-etanol 2:1 elegyében oldjuk és vízmentes perklórsavval pH=2-ig savanyítjuk. A keletkezett kristályos anyagot szűrjük /1,8g/ és 10 ml víz és 5 ml etanol elegyében átkristályosítjuk. A perklorát sót /0,8g; op.: 192-200°C/ vizes etanolban feloldjuk és meglugosítjuk. A kapott kristályos nyers bázist /0,6g/ 6 ml etanol és 10 ml víz elegyében átkristályosítjuk. Így 0,45 g tiszta 17a-izomert nyerünk, op.: 109-112°C.

Analízis, talált: C: 72,20 H: 8,48 N: 4,43 %.

IR /KBr/: 1520, 1620, 1710. /CHCl<sub>3</sub>/: 2760, 2820, 2840, 2880, 2920, 2945, 2970.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 0,81 /1,d,11-CH<sub>3</sub>/; 3,85 /6,s,MeO/; 4,26 /1,d,H-9/; 6,51 6,62 /2,s,H-aromás/.

9,5 g /0,05 mól/ 1b bázis 19 ml 2d keton, 20 ml etanol, 2 ml 10%-os NaOH és 3 ml víz elegyét 16 órán át visszafolyózzuk. Az elegyet beszűkítjük, majd 100 ml éterben a maradékot felvesszük. 3 x 50 ml vízzel mossuk és 10 ml HCl és 90 ml víz elegyével 10 részletben extraháljuk. A 4.-10. részlet tartalmazza a 17b-izomert. Ezeket a részleteket egyesítjük és meglugosítjuk, a keletkezett kristályokat szűrjük /6,2g 39%, op.: 109-117°C/. Négyeszeres mennyiségű etanolban háromszor átkristályosítjuk. Így 0,7 g /4%/ tiszta 17b-izomert kapunk, op.: 126-138°C.

Analízis, talált: C: 72,43 H: 8,06 N: 4,45 %.

IR /KBr/: 1525, 1620, 1695. /CHCl<sub>3</sub>/: 2840, 2880, 2920, 2945, 2970.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 0,95 /1,d,11-CH<sub>3</sub>/; 3,85 /6,s,MeO/; 4,14 /1,d,H-9/; 6,58 6,62 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-metiléndioxi-11<sup>ξ</sup>-metil-8-aza-9<sup>ξ</sup>,13<sup>ξ</sup>-gona-1,3,5/10/-  
-trien-12-on/18 /

9 g /0,05 mól/ 1c bázis, 19 ml 2d keton, 20 ml etanol, 2 ml 10%-os NaOH és 3 ml víz elegyét 16 órán át visszafolyózzuk nitrogénatmoszférában, majd bepároljuk. A maradékot 50 ml éterben felvesszük, 3 x 50 ml vízzel mossuk, 10 ml 6n HCl és 90 ml víz elegyével tiz részletben extraháljuk. Az első és második frakció a reagálatlan 1c bázist tartalmazza. A harmadik frakciót meglugositjuk, a kapott olajos anyagot kevés etanollal eldörzsöljük, szűrjük. Így 1,35 g /9%/18c- és 18b-izomer elegyet kapunk, op.: 156-173°C. Ezt huszonötszörös mennyiségű etanolban kétszer átkristályosítjuk 0,5 g tiszta 18c-izomert kapunk, op.: 170-173°C.

Analizis:  $C_{18}H_{21}NO_3$  /299,36/ C: 72,21 H: 7,07 N: 4,68 %.

Talált: C: 72,35 H: 7,02 N: 4,68 %.

IR /KBr/: 1490, 1510, 1700. /CHCl<sub>3</sub>/: 2775, 2880, 2920, 2940, 2980.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 1,12 /3,d,11-CH<sub>3</sub>/; 3,90 /1,d,H-9/; 3,57 /1,m,H-11/ 5,88 /2,s,-OCH<sub>2</sub>/; 6,50 6,55 /2,s,H-aromás/.

A fentiekben kapott 4.-6. savas extraktumokat egyesítjük és meglugositjuk. A kicsapódott olajos anyagot kevés etanollal eldörzsöljük, szűrjük, 3,8 g /25%/ nyersterméket kapunk. Etanolban /40 ml/ átkristályosítva 2,0 g tiszta 18b-izomert nyerünk, op.: 128-131°C.

Analizis, talált: C: 71,83 H: 7,20 N: 4,73 %.

IR /KBr/: 1490, 1510, 1705. /CHCl<sub>3</sub>/: 2740, 2780, 2820, 2880, 2920, 2940, 2980.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 0,95 /3,d,11-CH<sub>3</sub>/; 4,10 /1,d,H-9/; 3,70 /1,q,H-11/ 5,90 /2,s,-OCH<sub>2</sub>O-/; 6,55 6,57 /2,s,H-aromás/.



/-/-7 $\xi$ -metil-8-aza-9 $\xi$ ,13 $\xi$ -gona-1,3,5/10/-trien-12-on /19 /

14,5 g /0,1 mól/ /-/-3-metil-3,4-dihidro-izokinolin /11/, 25 ml 2b keton, 0,67 g metilamin-hidroklorid és 75 ml etanol elegyét 75°-on tartjuk 8 órán át. Jégszekrényben egy éjszakát állni hagyjuk, majd szűrjük és etanollal mossuk. 6,6 g /26%/ nyers 19a-izomert kapunk, op.: 101-104°C. Amit nyolcszoros mennyiségű metanolban átkristályosítunk. Így 4,0 g /16%/ tiszta 19a-izomert kapunk, op.: 102-104°C.

Analizis: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO /255,35/ C: 79,96 H: 8,29 N: 5,49 %.

Talált: C: 79,89 H: 8,83 N: 5,53 %.

UV /EtOH/: 265 /2,79/; 272 /2,77/.

IR /KBr/: 1455, 1500, 1715. /CHCl<sub>3</sub>/: 2740, 2765, 2840, 2880, 2915, 2940, 2975.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 0,91 /3,d,7-CH<sub>3</sub>/; 4,20 /1,q,H-9/; 7,15 /4,m,H-aromás/.

/d/<sup>2</sup><sub>D</sub> kloroform, 1%: -237°; etanol, 1%: -243°;  
dioxán, 1%: -233°; benzol, 1%: -271°.

/-/-7 $\xi$ -metil-8-aza-D-homo-9 $\xi$ ,13 $\xi$ -gona-1,3,5/10/-trien-12-on /20 /

14,5 g /0,1 mól/ /-/-3-metil-3,4-dihidro-izokinolin /11/, 25 ml 2b keton, 0,67 g metilamin-hidroklorid és 75 ml etanol elegyét 20 órán át 75°-on tartjuk. Szobahőmérsékleten egy éjszakát állni hagyjuk. A kivált kristályokat szűrjük, hideg etanollal mossuk, 10,2 g /39%/ nyers 20a-izomert kapunk. /op.: 134-139°C/. Ezt az anyagot ötszörös mennyiségű etanolban átkristályosítjuk. Így 8,3 g /31%/ tiszta 20a-izomert nyerünk, op.: 136-139°C.

Analizis: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO /269,37/ C: 80,25 H: 8,61 N: 5,20 %.



Talált: C: 79,98 H: 8,90 N: 5,30 %.

UV /EtOH/: 265 /2,71/; 272 /2,70/.

IR /KBr/: 1450, 1460, 1500, 1715. /CHCl<sub>3</sub>/: 2865, 2940.

/α/<sup>20</sup><sub>D</sub> kloroform, 1%: -132°; etanol, 1%: -130°;  
dioxán, 1%: -152°; benzol, 1%: -164°.

rac-2,3-dimetoxi-7ξ-metil-8-aza-9ξ,13ξ-gona-1,3,5/10/-  
-trien-12-on /21 /

19,4 g /0,08 mól/ 1j klórhidrát, 26 ml 2a keton és 26 ml etanol elegyét 24 órán át visszafolyózzuk. Ezután bepároljuk és a maradékot 40 ml acetonban felvesszük, kristályokat kapunk /2,7 g op.: 187-193°/. Az anyalug izomerelegy. A kristályos anyagot vízben feloldjuk, megugosítjuk, a csapadék 0,5 g nyers 21a keton, amit etanolban átkristályosítunk. Így 0,3 g 21a-izomert kapunk, op.: 146-147°C.

Analizis: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> /315,42/ C: 72,35 H: 7,99 N: 4,44 %.

Talált: C: 72,42 H: 8,00 N: 4,48 %.

IR /KBr/: 1525, 1620, 1710. /CHCl<sub>3</sub>/: 2840, 2880, 2920, 2945, 2980.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 1,35 /3,d,6-CH<sub>3</sub>/; 3,82 /6,s,OCH<sub>3</sub>/; 4,12 /1,q,H-9/; 6,55 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dimetoxi-7ξ-metil-8-aza-D-homo-9ξ,13ξ-gona-  
-1,3,5/10/-trien-12-on /22 /

8,85 g /0,04 mól/ 1j bázis, 15 ml 2b keton, 13 ml etanol és 2 ml 10%-os NaOH elegyét 32 órán át visszafolyózzuk. Másnapig jégszekrényben állni hagyjuk, a kristályokat szűrjük /1,3 g op.: 172-185°/, benzolból majd etanolból átkristályosítjuk. Így 0,4 g 22a-izomert kapunk, op.: 195-197°C. Az anyalugok a többi izomert tartalmazzák.

Analizis:  $C_{20}H_{27}NO_3$  /329,42/ C: 72,92 H: 8,26 N: 4,25 %.

Talált: C: 73,05 H: 8,80 N: 4,40 %.

IR /KBr/: 1520, 1620, 1710. /CHCl<sub>3</sub>/: 2800, 2850, 2880.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 1,28 /3,d,7-CH<sub>3</sub>/; 3,82 /6,s,-OCH<sub>3</sub>/; 4,22 /1,q,H-9/; 6,55 /2,s,H-aromás/.

/-/-7<sup>1</sup>,11<sup>1</sup>-dimetil -8-aza-9<sup>1</sup>,13<sup>1</sup>-gona-1,3,5/10/-trien-  
-12-on /23 /

14,5 g /0,1 mól/ /-/-3-metil-3,4-dihidro-izokinolin /1j/, 25 ml 2d keton, 0,67 g metilamin-hidroklorid és 75 ml etanol elegyét 20 órán át 75°C-on tartjuk. A reakcióelegyet vízmentes perklórsavval megsavanyítjuk, a keletkezett perklorátsót szűrjük, majd 50%-os etanolban át-kristályosítjuk /6,4 g op.: 206-209°. Ezt az anyagot 100 ml víz és 50 ml kloroform elegyében keverés közben meglugosítjuk, a két fázist elválasztjuk, a vizes részt 2 x 20 ml kloroformmal mossuk. Az egyesített kloroformos részt bepároljuk, a maradékot egy kevés metanollal eldörzsöljük. A kapott kristályokat /0,8 g/ metanolban /8 ml/ át-kristályosítjuk. Így 0,5 g 23 ketont nyerünk, op.: 123-126°C.

Analizis:  $C_{18}H_{23}NO$  /269,37/ C: 80,25 H: 8,61 N: 5,20 %.

talált: C: 80,35 H: 9,00 N: 5,24 %.

IR /KBr/: 1450, 1500, 1715.

2,3-dimetoxi-8-aza-gona-1,3,5/10/,9,13-pentaén-12-on /25a/

Feloldunk 4,0 g /12,5 mmól/ merkuri-acetátot 20 ml 5%-os ecetsavban és hozzáadunk 1,0 g 2 ketont. Keverés közben vízfürdőn 1,5 órán át melegítjük. A merkuro-acetát csapadékot szűrjük, az oldatba kénhidrogén gázt vezetünk és a képződött csapadékot is kiszűrjük. Az oldatot meglugosítjuk /pH=9/, majd kloroformmal extraháljuk. A ki-mosott és megszárított oldathoz perklórsavat csepegtetünk.



Kristályokat kapunk, szűrjük, éterrel mossuk. Így 1,0 g anyagot kapunk, op.: 258-260°C.

UV /EtOH/: 313 /4,24/; 257 /4,37/; 237 /4,38/.

2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-gona-1,3,5/10/9,13-pentaén-12-on /25b /

A 25a-nál írottak szerint eljárva 1,0 g 6 ketonból 1,2 g 286-288°C-on olvadó kristályokat kapunk.

MS: 311 /100/; 310 /84/; 296 /34/; 294 /17/.

UV /EtOH/: 313 /4,24/; 257 /4,37/; 237 /4,38/.

IR /KBr/: 1620, 1605, 1575, 1510.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-gona-1,3,5/10/9/11/-tetraén-12-on /26a /

Benzolban /50 ml/ feloldunk 10 mmól ketont, 1,14 g /5 mmól/ 2,3-diklór-5,6-diciano-kinon 50 ml benzolos oldatát adjuk hozzá 10 perc alatt keverés közben. Az elegyet két órán át forraljuk. Csapadék válik ki, amely a megfelelő hidrokinon és reagálatlan keton mellett a dehidro-vegyület egyik részét is tartalmazza. Az anyalugból izolálható a másik rész. Ezeket célszerű külön feldolgozni. Szűrés után a maradékot 20 ml telített nátriumkarbonát oldat és 180 ml víz elegyében felvesszük és benzollal extraháljuk. A benzolos fázist vízzel mossuk, bepároljuk. A kapott anyagot benzolos átkristályosítással tisztítjuk meg. A csapadék anyalugját híg nátriumkarbonát oldattal extraháljuk, vízzel mossuk. A benzolos fázist beszűkítjük, a kristályokat benzolból átkristályosítjuk. A két részt egyesítjük, a termelés /DDQ-ra számolva/ 65-75%-os.

A fenti recept szerint 6a vagy 6c ketonból kiindulva 26a



dehidro vegyület nyerhető, op.: 230-232°C.

Analízis:  $C_{19}H_{23}NO_3$  /313,38/ C: 72,83 H: 7,40 N: 4,47 %.

Talált: C: 72,80 H: 8,10 N: 4,48 %.

MS: 313 /100/; 285 /22/; 258 /37/; 230 /17/; 205 /32/.

UV /EtOH/: 355 /4,34/; 282 /4,00/; 236 /4,30/.

IR /KBr/: 1505, 1545, 1585, 1620, 2840, 2860, 2930.

PMR / $CDCl_3$ /: 3,70 /1,m,H-14/; 3,90 /3,s,MeO/; 3,94 /3,s,MeO/;  
5,71 /1,s,H-11/; 6,61 /1,s,H-4/; 7,12 /1,s,H-1/.  
/ $CDCl_3 + CF_3COOH$ /: 3,80 /2,t,H<sub>2</sub>-7/; 3,8 /1,átfedésben,H-14/;  
3,95 /3,s,MeO/; 4,01 /3,s,MeO/; 6,23  
/1,s,H-11/; 6,81 /1,s,H-4/; 7,16 /1,s,H-1/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-tetraén-  
-12-on /26b /

A fenti recept szerint 6b ketonból kiindulva 26b dehidro vegyület nyerhető, op.: 186-188°C.

Analízis, talált: C: 72,88 H: 8,00 N: 4,46 %.

MS: 313 /100/; 285 /10/; 258 /74/; 230 /16/; 205 /63/.

UV /EtOH/: 364 /4,26/; 282 /4,00/; 236 /4,30/.

IR /KBr/: 1220, 1490, 1510, 1540, 1578, 1608, 2845, 2940.

PMR / $CDCl_3$ /: 2,60 /1,m,He-17a/; 2,85-3,0 /3,m,H-13,H<sub>2</sub>-6/;  
3,4-3,7 /3,m,H-14,H<sub>2</sub>-7/; 3,98 /3,s,MeO/; 4,02  
/3,5,MeO/; 5,54 /1,s,H-11/; 6,62 /1,s,H-4/;  
7,11 /1,s,H-11/.

./ $CDCl_3 + CF_3COOH$ /: 2,60 /1,m,H-13/; 3,44 /1,m,H-14/; 3,40  
/2,t,H<sub>2</sub>-6/; 3,85 /2,t,H<sub>2</sub>-7/; 3,95 /3,s,MeO/;  
4,01 /3,s,MeO/; 6,20 /1,s,H-11/; 6,85  
/1,s,H-4/; 7,17 /1,s,H-1/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/,9/11/-tetraén-  
-12-on /27 /

A fenti recept szerint 5a vagy 5b ketonból egyformán a 27 dehidro vegyület nyerhető, op.: 186-188°C.

Analízis:  $C_{18}H_{21}NO_3$  /299,36/ C: 72,21 H: 7,07 N: 4,68 %.

Talált: C: 72,40 H: 8,02 N: 4,64 %.

MS: 299 /100/.

UV /EtOH/: 364 /3,78/; 282 /3,81/; 231 /4,00/.

IR /KBr/: 1510, 1540, 1580, 1610.

PMR / $CDCl_3$ /: 2,95 /1,m,H-13/; 3,9 /1,m,H-14/; 5,55 /1,s,H-11/.

### 8-AZAGONÁKOK

#### rac-2,3-dimetoxi-8-aza-gona-1,3,5/10/-trién /28 /

Platina-oxid katalizátor /0,2 g/ jelenlétében, 500 ml 50%-os vizes etanolban 3,5 atm nyomásu hidrogéngázzal redukálunk 1,0 g /2,58 mmól/ rac-2,3-dimetoxi-8-aza-gona-1,3,5/10/,8/9/-tetraén-perklorátot /102/ /XXIXb/.

Az elegyet melegen szűrjük, meglugosítjuk, majd éterrel extraháljuk. Az éteres oldatot bepároljuk, a maradékot éter-petroléter /5:2/ elegyből kristályosítjuk. Így 0,35 g 28 vegyületet /op.: 120-123°C/ /48%/ kapunk, ami megegyezik a XXIVc anyaggal.

MS: 287 /76/; 286 /10/; 272 /4/; 258 /46/; 191 /71/.

IR / $CHCl_3$ /: 2760, 2820, 2840, 2880, 2920, 2945, 2975.

#### rac-2,3-dimetoxi-8-aza-9 $\beta$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trién /29b /

A fenti módszer szerint 1,0 g /2,58 mmól/ rac-2,3-dimetoxi-8-aza-13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/,8/9/-tetraén-perklorátot redukálva az éteres oldat bepárlása után a maradék két izomer /29a és 29b/ keveréke. Ebből szilikagél adszorbenset tartalmazó oszlopon kloroformban kromatografálva tisztán

kinyerhető a 29b izomer /0,15 g HBr-só, op.: 218-22°C/, ami megegyezik a XXIVb anyaggal.

MS: 287 /53/; 286 /100/; 272 /13/; 258 /23/; 191 /19/.

IR /CHCl<sub>3</sub>/: 2840, 2880, 2925, 2945, 2980.

Dimetil-formamid és szulfolán /4-4 ml/ elegyében feloldunk 0,94 g /2 mmól/ 31 tizilhidrazont, 0,1 g p-toluolszulfonsavat és 0,76 g nátrium-ciano-borohidridet. Az oldatot 3 órán keresztül 110°C-on tartjuk, majd még egyszer ugyanennyi redukálószerrel adunk a rendszerhez és további 5 órán át 110°C-on kevertetjük. A vizet meglugosítjuk és benzollal extraháljuk. A benzolos oldat bepárlási maradéka /0,5 g/ 29a és 29b keveréke, melyből a 29b a fentiek szerint nyerhető ki.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-gona-1,3,5,10,12-tetraén /30/

5 ml vízben 5 g cinkport 0,25 g HgCl<sub>2</sub>-ot és 0,25 ml tömény sósavat pár percig rázogatunk, majd dekantáljuk. A maradékot 2,5 ml víz és 12 ml cc HCl elegyében oldott 6,3 g /0,02 mól/ 6a ketonnal fedjük és egy órán át visszafolyózzuk. Ezután 40 ml 40%-os NaOH oldatot és 160 ml vizet adunk hozzá. Kloroformmal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, bepároljuk. A maradék 4,9 g olaj, amit éterben oldunk, petroléter hozzáadására kristályokat kapunk /1,75 g 29%; op.: 131-36°C/. Éterből kristályosítva: 1,0 g op.: 139-142°C.

Analízis: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> /299,40/ C: 76,22 H: 8,42 N: 4,68%

Talált: C: 76,47 H: 8,90 N: 4,47%

MS: 299/25; 298 /7/; 191 /100/.

IR /KBr/: 1260, 1510, 1520, 1610, 2740, 2860, 2930.

/CHCl<sub>3</sub>/: 2760, 2805, 2820.



PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,84 /6,s,MeO/; 5,55 /1,m,H-12/; 6,67 6,53  
/2,s,H-aromás/.

8-AZAGONA-12-ON-SZÁRMAZÉKOK; /OXIMOK/

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-gona-1,3,5/10/-trién-12-tozilhid-  
razon /31 /

Feloldunk 10 ml etanolban 4,8 g /16 mmól/ 5a ketont és 3,6 g /19,2 mmól/ tozilhidrazidot, majd keverés közben 30 percig forraljuk. A keletkezett kristályokat szűrjük /6,75 g, 90%/ ütszörös mennyiségű benzolból átkristályosítjuk, 4,2 g 31 tozilhidrazont kapunk, op.:150-152°C. Ugyan így eljárva 5b ketonból szintén 31 vegyület képződik.

Analizis:C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S /469,61/ C: 63,94 H: 6,65 N: 8,95  
S: 6,83 %.

Talált: C: 66,59 H: 7,57 N: 8,67 S: 6,88 %.

MS: 469 /1/; 405 /2/; 313/100/; 297 /50/; 285 /40/;

IR /KBr/: 1170, 1340, 1520, 1600, 1610, 2880, 3180.

A 31 tozilhidrazonból 5a keletkezik. Acetonban /10 ml/ feoldunk 0,47 g 31 tozilhidrazont 1 ml vizet és 0,19 ml bór-trifluorid-éterátot. Az elegy 20 órán kersztül szobahőmérsékleten áll, miközben 31 tozilhidrazon ketonná alakul vissza. *Az elegyet bepároljuk, benzolban digeráljuk.* A benzolos oldat bepárolt maradéka 5a keton /0,2 g, op.: 115-119°C, 5-10% 5b-izomer szennyezéssel/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-gona-1,3,5/10/-trien-12-  
-on-/E/-oxim /32 /

Melegítéssel feloldunk 185 ml etanolban 18,4 g /0,0585 mól/ 6a ketont, majd 4,1 g hidroxilaminklórhidrátot adunk hozzá 30 ml vízben oldva és 2,6 g 4 ml vízben feloldott nátriumhidroxiddal lugositjuk az elegyet. Öt perc forralás után másnapig jégszekrénybe tesszük, majd a kivált kristályokat szűrjük, 3 x 15 ml 50 %-os etanollal mossuk és megszárítjuk. 15,2 g /79%/ 237-242°C olvadáspontu anyagot kapunk, melyet 1200 ml etanolban átkristályosítunk. Így 10,5 g /55%/ 32 oximot kapunk, op.: 238-241°C.

Analizis:  $C_{19}H_{26}N_2O_3$  /330,41/ C: 69,06 H: 7,93 N: 8,48 %.

Talált: C: 69,05 H: 8,13 N: 8,60 %.

MS: 330 /62/, 329 /25/, 313 /100/, 272 /33/, 191 /33/.

UV /EtOH/: 285 /3,62/.

IR /KBr/: 1525, 1620, 1675, 3160, 3250. /CHCl<sub>3</sub>/: 2760, 2820, 2845, 2865, 2945, 2980.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,67 /1,q,H-9/; 3,84 3,86 /6,s,MeO/; 6,58 /1,s,H-4/; 6,69 /1,s,H/; 9,75 /1,s,=N-OH/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-9 $\beta$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-  
-trien-12-on-/E/-oxim /33 /

Feloldunk 315 ml vízben 31,5 g hidroxilamin-klórhidrátot és 95°-on 31,5 g /0,1 mól/ 6b ketont adunk hozzá keverés közben. Öt percig forraljuk, majd 8°C-ra hűtjük, a kivált kristályokat szűrjük, 3 x 20 ml 50 %-os etanollal mossuk. Kapunk 35,7 g /98%/ sósavas sót /op.: 213-217°C/, amit 800 ml 50 %-os etanolban melegítéssel feloldunk. A forró oldathoz 4,4 g NaOH 20 ml vízben készült oldatát adjuk, szobahőmérsékletre hűtve szűrjük, 50 %-os etanollal mossuk, szárítjuk. Kapunk 25,2 g



/77%/ 6b oximot, op.: 216-218°C. Százszoros mennyiségű etanolban kristályosítva op.: 217-219°C.

Analizis, talált: C: 69,15 H: 8,12 N: 8,52 %.

MS: 330 /46/, 329 /21/, 314 /23/, 313 /100/, 191 /37/.

UV /EtOH/: 285 /3,59/.

IR /KBr/: 1530, 1620, 1670, 3090, 3200. /CHCl<sub>3</sub>/: 2845, 2865, 2945, 2985.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,84 /6,s,MeO/; 4,05 /1,q,H-9/; 6,5 /1,s,H-4/; 6,70 /1,s,H-1/; 9,70 /1,s,=N-OH/.

rac-2,3-dimetoxi-D-homo-9 $\beta$ -gona-1,3,5/10/-trien-12-on-  
-/E/-oxim /34/

Feloldunk 13 ml vízben 1,25 g hidroxilamin-klórhidrátot és 95°C-on 1,25 g /4 mmól/ 6c ketont adunk hozzá keverés közben. Továbbiakban a 33 oximnál írottak szerint járunk el. Kapunk 1,0 g /75%/ 6c oximot, op.: 220-223°C.

Analizis, talált: C: 69,26 H: 8,30 N: 8,53 %.

MS: 330 /54/, 329 /27/, 314 /23/, 313 /100/, 272 /28/, 190 /21/.

IR /KBr/: 1525, 1615, 1670, 3090, 3480. /CHCl<sub>3</sub>/: 2845, 2870, 2950, 2985.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,84 3,86 /6,s,MeO/; 4,46 /1,t,H-9/; 6,52 /1,s,H-4/; 6,90 /1,s,H-1/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-9 $\beta$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-12-on-/Z/-oxim /35 /

A nyers 33 oxim vizes alkoholos anyalugját - mely 0,1 mól 6b ketonból készült - körülbelül felére bepároljuk. A kapott kristályokat szűrjük /6 g/, majd 100 ml etilacetátban átkristályosítjuk. A derített oldatot 25°C-on megszűrjük, 1,7 g 33 oximot kapunk, melynek anyalugját lassan 10°C-ra hűtjük. A kivált kristályokat szűrjük,



kevés 0°C-os etilacetáttal mossuk, szárítjuk. Így 0,7 g 35 oximot kapunk, op.: 131-135°C.

Analizis, talált:C: 68,60 H: 8,13 N: 8,75 %.

MS: 330 /51/, 329 /25/, 313 /100/, 192 /18/, 191 /45/,  
190 /30/.

UV /EtOH/: 280 /3,52/.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,81 3,88 /6,s,MeO/; 4,47 /1,t,H-9/; 6,52  
/1,s,H-4/; 6,90 /1,s,H-1/; 9,53 /1,s,=N-OH/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-12-on-  
-/4/-oxim /36 /, /37 /

12 g /0,04 mól/ 5a ketont hozzáadunk 2 g hidroxil-amin-klórhidrátot 220 ml vízben készült 90°C-os oldatához. Ezen a hőfokon még 30 percig kevertetjük, majd 20°C-ra hűtjük a kivált kristályos anyagot szűrjük, vízzel mossuk. 12 g 36, 37 oxim-hidrokloridok keverékét kapjuk, melyet 100 ml 5%-os etanolban melegén oldunk és meglugosítjuk. Egy éjszakai/jégszekrényben történő/állás után szűrjük, 4,4 g 36 oximot nyerünk, amit 100 ml acetonban átkristályosítunk /1,9 g op.: 180-182°C/.

Analizis:C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> /316,40/ C: 68,33 H: 7,64 N: 8,85 %.

Talált: C: 68,59 H: 8,26 N: 8,85 %.

IR /KBr/: 1520, 1615, 1670, 3280. /CHCl<sub>3</sub>/: 2760, 2820,  
2840, 2880, 2920, 2945, 2975.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,80 /6,s,MeO/; 6,55 6,72 /2,s,H-aromás/;  
9,50 /1,s,=N-OH/.

A 36 oxim bázisképzési /etanol-viz/ anyalugját be-szükitjük. A kivált anyagot megsűrjük, 30 ml acetonban átkristályosítjuk, 5°C-on szűrve 0,5 g 36 oximot nyerünk még. Ennek anyalugját lassan -20°C-ra hűtjük, szűrjük, hideg acetonnal mossuk. Így 2 g nyers 37 oximot kapunk,

aceton-víz 2:1 elegyében átkristályosítva 1,25 g /op.:  
97-99°C/ tiszta 37 oximot nyerünk.

Analízis, talált: C: 68,51 H: 7,48 N: 8,81 %.

IR /KBr/: 1520, 1615, 1670, 3480. /CHCl<sub>3</sub>/: 2760, 2820,  
2840, 2880, 2920, 2950, 2980.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,45 /1,q,H-9/; 3,89 /6,s,MeO/; 6,57 6,67  
/2,s,H-aromás/; 9,3 /1,s,=N-OH/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-9 $\beta$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-12-  
-on-11/-oxim /38/, /39/

10 g /0,033 mól/ 5b ketont hozzáadunk 80-90°C-on  
20 g hidroxilamin-klórhidrát 200 ml vízben készült olda-  
tához keverés közben. Ezen a hőfokon még 30 percig kever-  
tetjük, majd 20°C-ra hűtjük, a kivált kristályos anyagot  
szűrjük és vízzel mossuk. 10,2 g 183-185°C olvadáspontu  
sósavas sót kapunk, amelyet 70 ml 50%-os vizes etanolban  
melegítéssel feloldunk. Meglugsítjuk, a keletkezett  
kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. Így 7,35 g /70%/ 38  
oximot kapunk /op.: 208-210°C/, tízszeres dioxánban át-  
kristályosítva op.: 211-213°C. Az anyalugok tartalmazzák  
az alacsonyabb R<sub>f</sub> értékű 39 oximot.

Analízis, talált: C: 68,62 H: 7,73 N: 8,91 %.

IR /KBr/: 1530, 1615, 1670, 3080, 3190.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,80 /6,s,MeO/; 6,55 6,70 /2,s,H-aromás/.

#### 8-AZAGONA-12-OLOK

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-gona-1,3,5/10/-trien-12 $\beta$ -  
-ol /40a /

Feloldunk 140 ml vízmentes benzolban 20,0 g /0,063  
mól/ 6a ketont, majd keverés közben 16,0 g /0,4 mól/ ap-  
róra vágott fémnátriumot adagolunk hozzá. Ezután 200 ml



vizmentes etilalkoholt csepegtetünk a reakcióelegyhez, úgy, hogy az enyhén forrjon. A nátrium elreagálása után az elegyet bepároljuk, a maradékot pedig 250 ml benzolban felvesszük és 3 x 100 ml 5 %-os sósavoldattal extraháljuk. Az egyesített savas fázisokat telített nátrium-karbonát oldattal pH=10-ig lugositjuk. Ekkor olyan epimer elegy válik ki, melyben az a-izomer tartalom 80 % felett van. A kivált anyagot 3 x 50 ml vízzel mossuk, majd szárítjuk /12,5 g/. A tiszta 4oa alkoholt etilacetátból történő többszöri frakcionált kristályosítással nyerünk /5,5 g; 28%/, op.: 184-186°C.

Analizis:  $C_{19}H_{27}NO_3$  /317,43/ C: 71,89 H: 8,57 N: 4,41 %.

Talált: C: 72,14 H: 8,72 N: 4,49 %.

MS: 317 /84/, 316 /100/, 300 /19/, 272 /44/, 192 /72/.

UV /EtOH/: 284 /3,57/.

IR /KBr/: 1025, 1048, 1062, 3400. /CHCl<sub>3</sub>/: 1022, 1042, 2750, 2810, 3610.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,42 /1,m,H-12/; 3,48 /1,q,H-9/; 6,63 6,55 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-gona-1,3,5/10/-trien-12a-  
-ol /4ob /

Feloldunk 8,0 g /0,025 mól/ 6a ketont 30 ml abszolút tetrahidrofuranban, majd keverés közben szárazjég-aceton hűtőkeverékkel -78°C-ra hűtjük az oldatot. A reakcióedényt nitrogéngázzal átöblítjük, majd 30 perc alatt inert körülmények között 50 ml 1 M-os K-szelektidet /Aldrich 18,014-9/ csepegtetünk a keton oldatához, majd a reakcióelegyet egy óráan keresztül kevertetjük ezen a hőfokon. Ezután 1-1,5 óra alatt szobahőmérsékletre melegítjük az elegyet, és a komplex megbontásához 20 ml etilalkoholt beadagolunk, amikor is kiválik a nyers termék /6,7 g/. Átkristályosítva 250 ml etilalkoholból 4,0 g /50 %/ tiszta 4ob epimer állít-



ható elő, op.: 179-182°C.

Analízis, talált: C: 72,00 H: 8,83 N: 4,30 %.

MS: 317 /82/, 316 /100/, 300 /18/, 272 /13/, 192 /56/.

UV /EtOH/: 281 /3,60/.

IR /KBr/: 1010, 1030, 1040, 1055, 3400, /CHCl<sub>3</sub>/: 1008, 1028, 1040, 2760, 2808, 3600.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-9β-gona-1,3,5/10/-trien-12α-ol /41 /

Feloldunk 500 ml etanolban 10,0 g /0,03 mól/ 6c ketont, majd 50 g friss Raney-nikkel katalizátorral, 90 atm hidrogéngáz nyomáson, 80°C-on, 5 órán keresztül hidrogénezzük. Ezután a katalizátort kiszűrjük, majd az alkoholos oldatot bepároljuk /10 g/. A maradékot benzol-petroléter 1:1 arányu elegyében kristályosítjuk. Így 6,8 g /70 %/ 41 alkoholt kapunk, op.: 150-153°C.

Analízis, talált: C: 72,49 H: 8,94 N: 4,50 %.

MS: 317 /53/, 316 /73/, 300 /78/, 272 /18/, 191 /100/.

UV /EtOH/: 282 /3,78/.

IR /KBr/: 1020, 1030, 3420. /CHCl<sub>3</sub>/: 1020, 1040, 3570.

FMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,15 /1,m,H-12/; 4,35 /1,t,H-9/; 6,87 6,57 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-9β,13α-gona-1,3,5/10/-trien-12α-ol /42a /

A 40a alkoholoknál írottak szerint eljárva 20,0 g 6b ketonból 5,16 g /26%/ 42a alkohol nyerhető, op.: 165-167°C.

Analízis, talált: C: 71,70 H: 8,62 N: 4,33 %.

MS: 317 /97/, 316 /100/, 300 /12/, 272 /11/, 191 /50/.

UV /EtOH/: 284 /3,57/.

IR /KBr/: 1006, 1030, 1040, 1058, 3400. /CHCl<sub>3</sub>/: 1006, 1035, 1055, 3600.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,92 /1,q,H-9/; 4,13 /1,m,H-12/; 6,60 6,52 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-9 $\beta$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-12 $\beta$ -ol /42b /

A 41 alkoholnál írottak szerint eljárva 10 g 6b ketonból 7,3 g /76%/ 42b alkoholt kapunk, op.: 157-160°C.

Analizis, talált: C:72,00 H: 8,83 N: 4,38 %.

MS: 317 /100/, 316 /87/, 300 /18/, 272 /8/, 191 /54/.

UV /EtOH/: 285 /3,60/.

IR /KBr/: 1020, 1044, 1058, 3390. /CHCl<sub>3</sub>/: 1016, 1032, 1040, 1052, 3600.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 3,95 /1,m,H-12/; 4,30 /1,t,H-9/; 6,69 6,52 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-9 $\beta$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-12 $\alpha$ -ol /43a /

A 40a alkoholnál írottak szerint 3,0 g ketonból /5b/ 0,8 g /27%/ 43a alkoholt kapunk, op.: 131-133°C.

Analizis: C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> /303,39/ C: 71,73 H: 7,68 N: 4,65 %.

Talált: C: 71,80 H: 7,70 N: 4,68 %.

MS: 303 /70/, 302 /100/, 274 /8/, 191 /20/.

IR /KBr/: 1020, 1036, 1050, 3400. /CHCl<sub>3</sub>/: 1010, 1042, 3590.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-12 $\beta$ -ol /44a /

A 41 alkoholnál írottak szerint 15,0 g ketonból /5a/

9,5 g /63%/ alkoholt nyerünk, op.: 132-134°C.

Analízis, talált: C: 71,53 H: 7,95 N: 4,95 %.

MS: 303 /66/, 302 /100/, 274 /16/, 191 /34/.

IR /KBr/: 1015, 1028, 1036, 1050, 3400. /CHCl<sub>3</sub>/: 1002, 1020, 1028, 1060, 2760, 2810, 3380, 3590.

### 8-AZAGONÁN-12-IL-ACETÁTOK

Feloldunk 10 mmól alkohol származékot /40-42/ 20 ml jégecetben, majd 6 ml ecetsavanhidrid hozzáadása után az elegyet a kiindulási alkohol teljes elreagálásáig /2-8 óra/ visszafolyózzuk. Ezután a reakcióelegyet beszűkítjük, ekkor kiválik a megfelelő acetát ecetsavas sója, amit kiszűrünk, etanollal mossuk. Ezt a sót vízben /kb. 100 ml/ feloldjuk, meglugositjuk. A kapott olajos anyagot benzolban feloldjuk, majd a benzolt bepároljuk. A maradékot etilacetátban kristályosítva a 45-47 acetátokat kapjuk.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-gona-1,3,5/10/-trien-12β-il-acetát /45a/

3,17 g 40a alkoholból 1,86 g /52%/ 45a acetátot kapunk, op.: 116-118°C.

Analízis: C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub> /359,45/ C: 70,11 H: 8,06 N: 3,90 %.

Talált: C: 70,19 H: 8,20 N: 4,00 %.

UV /EtOH/: 282 /3,57/.

IR /KBr/: 1250, 1515, 1620, 1722, 2860, 2938, 3000.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 2,19 /3,s,-COCH<sub>3</sub>/; 3,62 /1,q,H-9/; 4,83 /1,m,H-12/; 6,61 6,65 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-gona-1,3,5/10/-trien-12α-il-acetát /45b /



3,17 g 40b alkoholból 1,58 g /44%/ 45b acetátot kapunk, op.: 129-132°C.

Analizis, talált: C: 69,97 H: 7,93 N: 4,05 %.

UV /EtOH/: 282 /3,57/.

IR /KBr/: 1222, 1248, 1518, 1610, 1730, 2860, 2990.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 2,19 /3,s,-COCH<sub>3</sub>/; 3,68 /1,q,H-9/; 5,11 /1,m,H-12/; 6,54 6,55 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-9 $\beta$ -gona-1,3,5/10/-trien-12 $\alpha$ -il-acetát /46 /

0,32 g /1 mmól/ 41 alkoholból 0,16 g /44%/ 46 acetátot kapunk, op.: 226-228°C.

Analizis, talált: C: 69,84 H: 7,81 N: 3,92 %.

IR /KBr/: 1222, 1250, 1610, 1728, 2858, 2935, 3000.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 1,61 /84%!/ /1,s,-COCH<sub>3</sub>/; 4,58 /1,t,H-9/; 4,73 /1,m,H-12/; 6,58 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-9 $\beta$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-12 $\beta$ -il-acetát /47b /

0,32 g /1 mól/ 42b alkoholból 0,10 g /30%/ 47b acetátot kapunk, op.: 118-120°C.

Analizis, talált: C: 70,40 H: 7,80 N: 4,00 %.

IR /KBr/: 1225, 1250, 1518, 1610, 1722, 1860, 2930, 3000.

PMR /CDCl<sub>3</sub>/: 2,13 /1,s,-COCH<sub>3</sub>/; 4,20 /1,t,H-9/; 4,98 /1,m,H-12/; 7,74 6,53 /2,s,H-aromás/.

rac-2,3-dimetoxi-8-aza-D-homo-9 $\beta$ ,13 $\alpha$ -gona-1,3,5/10/-trien-12 $\alpha$ -il-klóracetát /48a /

3,17 g /10 mmól/ 42a alkoholt 35 ml benzolban oldunk, majd 3 g klórecetsav-anhidrid és 7 g klórecetsav jelen-

létében hat órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraljuk. Ezután bepároljuk az elegyet és a maradékot 20 ml vízben feloldjuk. Az oldatot meglugosítjuk, a kivált nyers terméket etilacetátból kristályosítjuk. Így 2,3 g /58%/ 48a klóracetátot kapunk, op.: 139-142°C.

Analízis:  $C_{21}H_{28}NO_4Cl$  /393,90/ C: 63,96 H: 7,10 N: 3,55 %.

Talált: C: 64,00 H: 7,18 N: 3,60 %.

IR /KBr/: 1204, 1230, 1260, 1522, 1610, 1740, 2860, 2930, 3000.

PMR / $CDCl_3$ /: 4,00 /1,q,H-9/; 4,10 /2,s,-COClCH<sub>2</sub>/; 5,44 /1,m,H-12/; 6,55 6,54 /2,s,H-aromás/.

## U T Ó S Z Ó

A bemutatott szerves kémiai munka a 8-azaszteroidok gyógyszerkémiai kutatásának egyik oldala csupán. Indokoltnak tartjuk e helyen röviden összefoglalni a gyógyszerkémiai kutatás terén elért eredményeinket.

A dolgozat összeállítása óta a terápia eszköztára egy 8-azaszteroiddal is gyatapodott. Az amerikai Warner Lambert cég Estrazinol<sup>R</sup> néven forgalomba hozta az ösztradiol 8-aza analogonját. Ez az anyag szelektivebb ösztrogén mint a karbociklusos megfelelője.

Az általunk szintetizált és vizsgált származékoknak hormonális hatása nincs. Ennek valószínű oka, hogy a C-18 anguláris metilcsoport a molekulákban nem szerepel.

A 8-azagonánok más jellegzetes hatásokat mutatnak. A térszerkezetüktől függően vagy a szteroid sziv-glikozidokra vagy a kinolizidin-alkaloidokra emlékeztető élettani effektusok észlelhetők. A vázon elhelyezkedő funkciós csoportok közül egy adott sorozaton belül a C-12 karbonilnál kedvezőbb az oxim- vagy a hidroxicssoport, illetőleg a 2,3-helyzetben másokhoz képest a dimetoxiszubsztituens.

A normál és allo konfigurációju vegyületek a digitáliszhoz hasonló aktivitással rendelkeznek. Például a kiemelésre került EGYT-1781 jelű vegyületnek /32 oxim/ a sziv perctérfogatóát növelve erős pozitív inotrop és negatív kronotrop hatása van. A szer jelenlétében az izolált sziv-preparátumok rendkívül sokáig életben tarthatóak. További különlegesség az, hogy serkenti az anyag a szivizom tenyészetek növekedését. Eredményeink alapján egy új sziv-gyógyszer kifejlesztésének komoly realitása van.



Az alkohol-származékok farmakológiai vizsgálata még folyik. Mint utóbb kiderült, egy másik amerikai vállalat, a Richardson-Merrell, szintén a 8-azagonánok kutatásával foglalkozik. Egymástól függetlenül szabadalmat kaptunk 8-azagona-12-on származékok azonos módon történő előállítására. Az általuk leírt anyagok /173/ kiindulásul szolgálnak a megfelelő 12-hidroxí-vegyületek szintézisére, ez utóbbiakat minket megelőzve szabadalmaztatták mint élénkitőszereket /174/. Leírásukból kiderül, hogy az egyes keton izomereket illetve alkohol epimereket még nem választották el egymástól. Saját vizsgálataink szerint az alkoholok inkább nyugtató hatással rendelkeznek, a leírt ellentétes hatás bizonytalanul mutatható ki.

Visszatérve a ketonokra és oximjaikra, az epiallo konfigurációju anyagok nyugtató hatásuk, míg a pszeudo vázas vegyületek hatástalanok. Kiemelendő az EGYT-1623 jelű vegyület /33 epiallo-oxim/, amely állatkísérletekben sajátos hatással rendelkezik /167/. Ugy nyugtat, hogy a veszélyhelyzetekben az életfontos videlkedési válaszokat és vegetatív reflexeket csak igen kevésbé befolyásolja, mérsékeli viszont a fájdalomingerrel kiváltott vegetatív reakciókat. A jelenségnek oka lehet, hogy az anyag a szerotonint változatlanul hagyva csökkenti az agyi dopamin és noradrenalin szintet.

Az EGYT-1623 jelű vegyületnek a többi hasonló hatásu szerhez képest számos előnye van. Nem gátolja a vegetatív regulációt, nem jelentkezik a kolinerg túlsúlyból adódó káros mellékhatások. A krónikus toxikológiai vizsgálatok szerint az anyagnak semmilyen káros hatása nincs. Az emberen történő kipróbálás folyamatban van.

I R O D A L O M

- /1/ Beke, D. - Szántay, Cs.: Chem.Ber. 95, 2132. /1962/.
- /2/ Meltzer, R.I. - Lustgarten, D.M. - Stanback, R.J. -  
- Brown, R.E.: Tetr. Letters 1963, 1581.
- /3/ Lyle, R.E. - Heavner, G.A.: J. Org. Chem. 40, 50. /1975/.
- /4/ Sobotka, W. - Beverung, W.N. - Munoz, G.G. -  
-Sircar, J.C. - Meyers, A.I.: J. Org. Chem. 30,  
3667. /1965/.
- /5/ Meyers, A.I. - Sircar, J.C.: Tetrahedron 23, 785. /1967/.
- /6/ Sobotka, W. - Sikorska, M.: Bull. Acad. Pol. Sci.  
Ser. Sci. Chim. 17, 19. /1969/.; CA 71, 50313.
- /7/ Nelson, N.A. - Tamura, Y.: Can. J. Chem. 43, 1321.  
/1965/.; CA 63, 647.
- /8/ Clarkson, R.: J. Chem. Soc. 1965, 4900.
- /9/ Salsmans, R. - Van Binst, G.: Tetrahedron 30, 3059.  
/1974/.
- /10/ von Strandmann, M. - Cohen, M.P. - Shevel, Jr.J.:  
J. Org. Chem. 31, 797. /1966/.
- /11/ Akhrem, A.A. - Moiseenkov, M.A. - Krivoruchko, V.A. -  
- Saburova, A.F. - Poselenov, A.I.: Izv. Akad. Nauk.  
SSSR. Ser. Khim. 1969, 2338.;  
Akhrem, A.A. - Moiseenkov, M.A. - Poselenov, A.I.:  
Dokl. Akad. Nauk. SSSR. 1972, 95.;  
Akhrem, A.A. - Moiseenkov, A.M. - Krivoruchko, V.A. -  
- Lukhvich, F.A. - Poselenov, A.I.: Izv. Akad. Nauk.  
SSSR. Ser. Khim. 1972, 2078.;  
Akhrem, A.A. - Moiseenkov, A.M. - Krivoruchko, V.A.:  
Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim. 1973, 1302.;

- Akhrem, A.A. - Moiseenkov, A.M. - Poselenov, A.I. -  
- Krivoruchko, V.A.: Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser.  
Khim. 1973, 1853.; CA 80, 47812.
- /12/ Brossi, A. - Chopard-dit-Jean, L.H. - Würsch, J. -  
- Schnider, O.: Helv. Chim. Acta 43, 583. /1960/.
- /13/ Szántay, Cs. - Rohály, J.: Chem. Ber. 98, 557. /1964/;  
Magy. Kém. Folyóirat 70, 478. /1964/.
- /14/ Sugasawa, S. - Koboyashi, K.: J. Pharm. Soc. Japan  
69, 85. /1949/.
- /15/ Evstigneeva, R.P. - Lioshits, R.S. - Zakhazkin, L.I. -  
- Bainova, M.S. - Preobrazheeskij, N.A.: Dokl. Akad.  
Nauk. SSSR. 75, 539. /1950/.
- /16/ Pailer, M. - Storhmayer, H.: Monatsh. 82, 1125. /1951/.
- /17/ Sugasawa, S. - Suzuta, Y.: J. Pharm. Soc. Japan 71,  
1159. /1951/.
- /18/ Sugasawa, S. - Akahoshi, S. - Yamada, M.: J. Pharm.  
Soc. Japan 71, 1341. /1951/.
- /19/ Pailer, M. - Shneglberger, K. - Reifshneider, W.:  
Monatsh. 83, 513. /1952/.
- /20/ Sugasawa, S. - Akahoshi, S. - Sazuki, M.: J. Pharm.  
Soc. Japan 72, 1273. /1952/.
- /21/ Tomimatsu, Y.: J. Pharm. Soc. Japan 73, 75. /1953/.
- /22/ Battersby, A.R.: Chem. and Ind. 1958, 1324.
- /23/ Evstigneeva, R.P.: Zsur. Org. Him. 28, 2458. /1958/.
- /24/ Suzuta, Y.: Yakugaku Zasshi 79, 1314. /1959/.;  
CA 54, 4581b.
- /25/ Kametani, T. - Nomura, Y.: Chem. Pharm. Bull. /Tokyo/  
8, 658. /1960/.



- /26/ Kametani, T. - Kano, S.: Yakugaku Zasshi 82, 1059.  
/1960/.; CA 58, 4539d.
- /27/ Gootjes, J. - Nauta, W.T.: Rec. Trav. Chim. 84,  
1427. /1965/.
- /28/ Gootjes, J. - Nauta, W.T.: Rec. Trav. Chim. 85,  
966. /1966/.
- /29/ Fujii, T. - Yoshifuji, S.: Chem. Pharm. Bull. 20,  
1451. /1972/.; CA 77, 114283.
- /30/ Burgstahler, A.W. - Bithos, Z.J.: J. Amer. Chem. Soc.  
81, 503. /1959/.
- /31/ Burgstahler, A.W. - Bithos, Z.J.: J. Amer. Chem. Soc.  
82, 5466. /1960/.
- /32/ 1.490.023 sz. francia szabadalom, CA 69, 67247.
- /33/ 3.516.993 sz. USA szabadalom, CA 73, 77085.
- /34/ Morrison, G.C. - Cetenko, W.A. - Shavel, J.Jr.:  
J. Org. Chem. 36, 3624. /1971/.
- /35/ Wilson, R.M. - Di Ninno, F.: Tetr. Letters 1970, 289.
- /36/ Popp, F.D. - Purcell, D.H.: Synthesis 1970, 591.
- /37/ Grüssner, A. - Jaeger, E. - Hellerbach, J. -  
- Schnider, O.: Helv. Chim. Acta 42, 2431. /1959/.
- /38/ Battersby, A.R. - Openshaw, H.T.: Experientia 6,  
378. /1950/.
- /39/ Battersby, A.R. - Openshaw, H.T. - Wood, H.C.:  
J. Chem. Soc. 1953, 2463.
- /40/ Brossi, A. - Lindler, H. - Waeter, M. - Schnider, O.:  
Helv. Chim. Acta 41, 119. /1958/.
- /41/ 2.843.591 sz. USA szabadalom, CA 53, 4311g.

- /42/ Mizukami, K.: Chem. Pharm. Bull. /Tokyo/ 6, 312. /1958/.
- /43/ 843.310 sz. angol szabadalom, CA 55, 4543g.
- /44/ Kawanishi, M.: Chem. Pharm. Bull. /Tokyo/ 10, 185.  
/1962/.
- /45/ Bishop, D.C. - Tucker, M.J.: J. Chem. Soc. C. 1970,  
2184.
- /46/ Van Binst, G. - Noulis, J.C.: J. Chem. Soc. C. 1970,  
150.
- /47/ Buzas, A. - Cossais, F. - Jacquet, J.P.: Bull. Soc.  
Chim. Fr. 1973, 3476.
- /48/ 1.504.685 sz. francia szabadalom, CA 70, 37920.
- /49/ Van Binst, G. - Baert, R.B. - Salsmans, R.: Synth. Comm.  
1973, 59.
- /50/ Kametani, T. - Noguchi, I. - Saito, K.: J. Het. Chem.  
6, 869. /1969/.
- /51/ 72.18898 sz. japán szabadalom, CA 77, 151989.
- /52/ 615.474 sz. belga szabadalom, CA 58, 13926.
- /53/ Kametani, T. - Yanase, R.: Yakugaku Zasshi 83, 1039.  
/1963/.; CA 60, 13223d.
- /54/ Seiichi, S. - Tanaka, T. - Koteva, K. - Nakai, H. -  
- Suginoto, N.: Chem. Pharm. Bull. /Tokyo/ 13, 786.  
/1965/.; CA 63, 11634a.
- /55/ Gootjes, J. - Nauta, W.Th.: Rec. Trav. Chim. 84,  
1185. /1965/.
- /56/ Schnider, W. - Kaemmerer, E. - Schieken, K.:  
Pharmazie 21, 26. /1966/.
- /57/ Agbalyan, S.G. - Khanamizyan, Z.A. - Nshanyan, A.O.:  
Arm. Khim. Zh. 21, 422. /1968/.; CA 70, 28793.

- /58/ M 5016 sz. francia szabadalom, CA 71, 70787.
- /59/ Veznom, A. - Deeks, R.H.L.: J. Chem. Soc. D. 1970, 597.
- /60/ Pecherer, B. - Humiec, F. - Brossi, A.: Synth. Comm. 2, 315. /1972/.
- /61/ Akaboshi, S. - Katsuma, T. - Achima, K.: Chem. Pharm. Bull. /Tokyo/ 8, 14. /1960/.
- /62/ 3.132.147 sz. USA szabadalom, CA 61, 3080b.
- /63/ Kobor J.: Szegedi Tanárképző Főiskola Tud. Közl. 1973, 119.
- /64/ Kametani, T. - Yagi, H.: Yakugaku Zasshi 84, 412. /1964/.; CA 61, 132784.
- /65/ Cunan, W,V.: J. Het. Chem. 10, 307. /1973/.
- /66/ Bohlmann, F. - Habeck, D. - Poetsch, E. - Schumann, D.: Chem. Ber. 100, 2742. /1967/.
- /67/ Szántay, Cs. - Novák, L.: Chem. Ber. 100, 2038. /1967/.
- /68/ 153.695 sz. magyar szabadalom, CA 68, 68901.
- /69/ 1.098.569 sz. angol szabadalom, CA 69, 10384.
- /70/ 155.959 sz. magyar szabadalom, CA 71, 39248.
- /71/ Akhrem, A.A. - Moiseenkov, A.M. - Krivoruchko, V.A. - Chernov, Y.G. - Malishevskii, V.S.: Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim. 1972, 2376.; CA 78, 30044.
- /72/ Akhrem, A.A. - Moiseenkov, A.M. - Krivoruchko, V.A.: Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim. 1973, 1302.; CA 79, 126360.
- /73/ Akhrem, A.A. - Moiseenkov, A.M. - Krivoruchko, V.A.: Dokl. Akad. Nauk. SSSR. 1973, 841.; CA 79, 66140.



- /74/ Akhrem, A.A. - Moiseenkov, A.M. - Krivoruchko, V.A.:  
Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim. 1973, 1800.;  
CA 80, 14860.
- /75/ Akhrem, A.A. - Moiseenkov, A.M. - Poselenov, A.I. -  
- Krivoruchko, V.A.: Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim.  
1973, 1853.; CA 80, 47812.
- /76/ Buzas, A. - Cossais, F. - Jacquet, J.P. - Novák, L. -  
- Szántay, Cs.: J. Het. Chem. 11, 175. /1974/.
- /77/ Kametani, T. - Kato, T. - Fukomoto, K.: J. Chem. Soc.  
Perkin I. 1974, 1712.
- /78/ Tamimatsu, Y.: J. Pharm. Soc. Japan 77, 7. /1957/.;  
CA 51, 8754a.
- /79/ Agbelyan, S.G. - Khanamiryan, Z.A. - Nshamyan, A.O.:  
Arm. Khim. Zh. 21, 422. /1968/.; CA 70, 28793.
- /80/ 1.122.212 sz. angol szabadalom, CA 70, 47319.
- /81/ Koppe, T. - Linnan, Y.: Monatsh. 100, 1726. /1969/.
- /82/ Koboyashi, G. - Matsuda, Y. - Natsuki, R.S.M.:  
Chem. Pharm. Bull. 20, 657. /1972/.
- /83/ 3.105.079 sz. USA szabadalom, CA 60, 2913c.
- /84/ Tóke, L. - Kalaus, Gy. - Szántay, Cs.: Acta Chim.  
Acad. Sci. Hung. 55, 237. /1968/.
- /85/ Rucinschi, E. - Gabe, J. - Caraculacu, A. -  
- Zugzavescu, J.: Rev. Raum. Chim. 13, 637. /1968/.;  
CA 70, 19895.
- /86/ Nair, M.D.: Indian J. Chem. 6, 630. /1968/.;  
CA 70, 47265.
- /87/ Organic Reactions, Vol. VI. New York, 1951. Wiley.  
74. old.

- /88/ Olah, G.A.: Friedel Crafts and Related Reactions. Vol. III. Part 2. New York, 1964. Wiley. 1034. és 1107. old.
- /89/ Christ, J. - Fuson, S.: J. Amer. Chem. Soc. 59, 893. /1937/.
- /90/ Darzens, D.: Compt. Rend. 151, 758. /1911/.
- /91/ Jones, N. - Taylor, H.T.: J. Chem. Soc. 1959, 4017.
- /92/ Nightingale, D. - Milberger, E.C. - Tomisek, A.: J. Org. Chem. 13, 357. /1948/.
- /93/ Belov, V.H. - Rudolphi, T.A. - Schekhtmann, G.Z.: Dokl. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim. 88, 979. /1953/.
- /94/ Deu, S.: J. Indian Chem. Soc. 33, 703. /1956/.; CA 51, 8689.
- /95/ Ban, Y. - Yonemitsu, O. - Terashima, M.: Chem. Pharm. Bull. 8, 194. /1960/.
- /96/ Yamada, S. - Ikegami, S.: Chem. Pharm. Bull. 14, 1382. /1966/.
- /97/ Topics in Stereochemistry. Vol. VI. New York-London, 1971. Wiley-Interscience. 231. old.
- /98/ Bohlmann, F.: Chem. Ber. 91, 2157. /1958/.
- /99/ Wenkert, E. - Roychendhuri, D.: J. Amer. Chem. Soc. 78, 6417. /1956/.
- /100/ Uskokovic, M. - Bruderer, H. - Von Planta, C. - Williams, T. - Brossi, A.: J. Amer. Chem. Soc. 86, 3364. /1964/.
- /101/ Crabb, T.A. - Newton, R.F. - Jackson, D.: Chem. Reviews 71, 109. /1971/.
- /102/ Brown, R.E. - Lustgarten, D.M. - Stanback, K. - Osborne, M.W. - Meltzer, R.F.: J. Med. Chem. 7, 232. /1964/.

- /103/ Brown, R.E. - Lustgarten, D.M. - Stanback, R. -  
- Meltzer, R.I. : J. Org. Chem. 31, 1489. /1966/.;  
J. Med. Chem. 10, 451. /1967/.
- /104/ Williams, C.H. - Bhacca, N.S.: Tetrahedron 21,  
2021. /1965/.;  
Bhacca, N.S. - Williams, C.H.: Tetr. Letters 3127. /1964/.
- /105/ Bhacca, N.S. - Meyers, A.I. - Reine, A.H.: Tetr. Letters  
1968, 2293.
- /106/ Brown, R.E. - Hausen, H.U. - Lustgarten, D.M. -  
- Stanback, R.J. - Meltzer, R.F.: J. Org. Chem.  
33, 4180. /1968/.
- /107/ Reine, A.H. - Meyers, A.F.: J. Org. Chem. 35, 554. /1970/.
- /108/ Brown, R.E. - Meyers, A.I. - Trefonas, L.M. -  
- Towns, R.L.K. - Brown, J.U.: J. Het. Chem. 8,  
279. /1971/.
- /109/ Majeste, R. - Trefonas, L.M.: J. Amer. Chem. Soc.  
91, 1508. /1969/.;  
Trefonas, L.M.: J. Het. Chem. 8, 273. /1971/.
- /110/ Van Binst, G. - Baert, R.B.: J. Het. Chem. 12,  
1165. /1975/.
- /111/ Skolik, J. - Krveger, P.J. - Wiewiorowski, M.:  
Tetrahedron 24, 5439. /1968/.
- /112/ Leonard, N.J. - Hay, A.S. - Fulmer, R.W. - Gash, V.W.:  
J. Amer. Chem. Soc. 77, 439. /1955/.
- /113/ Gootjes, J. - De Roos, A.M. - Nanta, W.Th.: Rec. Trav.  
Chim. 85, 491. /1966/.
- /114/ Janot, M.M. - Govtarell, R. - Warnhoff, E.W. -  
- Le Hir, A.: Bull. Soc. Chim. Fr. 1961, 637.
- /115/ Gram, D.J. - Sahyon, M.R.V.: J. Amer. Chem. Soc.  
84, 1734. /1962/.



- /116/ Organic Reactions, Vol. XXII. New York, 1975. Wiley.  
404. old.
- /117/ Hutchins, R.O. - Milewski, C.A. - Maryamoff, B.E.:  
J. Amer. Chem. Soc. 95, 3662. /1973/.
- /118/ Sacks, C.E. - Fuchs, P.L.: Synthesis 1976, 456.
- /119/ The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond,  
New York-London, 1970. Intersci. Publ. 70. old.
- /120/ Corey, E.J. - Richman, J.E.: J. Amer. Chem. Soc.  
92, 5265. /1970/.
- /121/ Pines, S.H. - Chemerda, M. - Kozlowsky, M.A.:  
J. Org. Chem. 31, 3446. /1966/.
- /122/ McKillop, A. - Hunt, J.D. - Naylor, R.D.: J. Amer.  
Chem. Soc. 93, 4918. /1971/.
- /123/ Sugden, J.K.: Chem. and Ind. 1972, 680.
- /124/ Erdey-Gruz T.: A fizikai kémia alapjai. Bp. 1972.  
Műszaki K. 456. old.
- /125/ Kofron, W.G. - Yen, M.K.: J. Org. Chem. 1976, 439.
- /126/ Kirk, D.N. - Hartshorn, M.P.: Steroid Reaction  
Mechanism. Amsterdam, 1968. Elsevier. 130. old.
- /127/ Szántay Cs.: Elméleti szerves kémia. Bp. 1971.  
Műszaki K. 239. old.
- /128/ Definitiv Rules for Nomenclature of Steroids.  
London, 1971. Butterworths.
- /129/ Meyers, A.I. - Munoz, G.G. - Sobotka, W. - Daburo, K.:  
Tetr. Letters 1965, 255.
- /130/ Jacquier, R. - Maury, G.: Bull. Soc. Chim. Fr.  
1967, 306.

- /131/ The Chemistry of the Carbonyl Compounds.  
New York-London, 1966. Intersci. Publ. 600-608. old.
- /132/ Eliel, E.: Stereochemistry of Carbon Compounds.  
New York, 1962. McGraw-Hill.
- /133/ Lane, C.F.: Aldrichimica Acta 6, 21. /1973/.
- /134/ Dauben, W.G. - Fonker, G.J. - Noyce, D.S.: J. Amer. Chem. Soc. 78, 2579. /1956/.
- /135/ Marshall, J.A. - Carroll, P.O.: J. Org. Chem. 30, 2748. /1965/.
- /136/ Cherest, M. - Felkin, H.: Tetr. Letters 1968, 2205.
- /137/ Huffman, J.W. - Alabran, D.M. - Bethea, T.W. -  
- Ruggels, A.C.: J. Amer. Chem. Soc. 29, 2963. /1964/.
- /138/ Barton, D.H.R. - Robinson, C.H.: J. Chem. Soc. 1954, 3045.
- /139/ Halsall, T.G. - Hodges, R. - Jones, E.R.H.: J. Chem. Soc. 1953, 3019.
- /140/ Brewster, J.H.: J. Amer. Chem. Soc. 76, 6361. /1954/.
- /141/ Rader, C.P. - Wicks, G.E. - Young, R.L. - Aaron, H.S.: J. Org. Chem. 29, 2252. /1964/.
- /142/ Goering, H.L. - Serres, C.: J. Amer. Chem. Soc. 74, 5909. /1952/.
- /143/ Noyce, D.S. - Denny, D.B.: J. Amer. Chem. Soc. 74, 5912. /1952/.
- /144/ Brossi, A. - Chopard-dit-Jean, L.H. - Schnider, O.: Helv. Chim. Acta 193, 1793. /1958/.
- /145/ Fürst, A. - Huhn, H.H. - Scotoni, R. - Günthard, H.H.: Helv. Chim. Acta 119, 951. /1952/.
- /146/ Mathieson, A.M.: Tetr. Letters 1965, 4137.
- /147/ Eastham, J.F. - Teranishi, R.: Org. Synt. Coll. Vol. 4, 192. /1963/.

- /148/ Sarett, L.H.: J. Biol. Chem. 173, 185. /1948/.
- /149/ Robinson, P.A. - Walker, J.: J. Chem. Soc. 1954, 3960.
- /150/ Snyder, H.R. - Werber, F.X.: J. Amer. Chem. Soc. 72, 2962. /1950/.
- /151/ Ide, W.S. - Buck, J.S.: J. Amer. Chem. Soc. 60, 2101. /1938/.
- /152/ Dey, B.B. - Govindachari, T.R.: Proc. Natl. Inst. Sci. India 6, 219. /1940/.; CA 39, 2512.
- /153/ Kalaus Gy.: Magánközlés
- /154/ Balogh Gy.: Magánközlés
- /155/ Gulland, J.M. - Virden, C.J.: J. Chem. Soc. 1929, 1791.
- /156/ Potapov, V.M. - Demjanovics, V.S. - Szojfer, A.P. - Terentyev, A.P.: Zsur. Obscs. Khim. 37, 2679. /1966/.
- /157/ Ide, W.S. - Buck, J.S.: J. Amer. Chem. Soc. 62, 425. /1940/.
- /158/ Barton, D.H.R. - Cookson, R.C.: Quart. Rev. Chem. Soc. 10, 44. /1956/.
- /159/ Aroney, M.J. - Le Févre, R.J.W.: J. Chem. Soc. 1958, 3002.; 1964, 4269.
- /160/ Riddell, F.G.: Quart. Rev. Chem. Soc. 21, 364. /1967/.
- /161/ Concannon, P.W. - Ciabattoni, J.: J. Amer. Chem. Soc. 95, 3284. /1973/.
- /162/ Foote, C.S. - Woodward, R.B.: Tetrahedron 20, 687. /1964/.
- /163/ Geneste, P. - Hugon, I. - Reminiac, C. - Lamaty, G.: Bull. Chim. Soc. Fr. 1976, 845.
- /164/ Szántay Cs. - Vedres A. - Thuránszky K. - Balogh Gy. - Vedres M.: 2.617.440 sz. NSzK szabadalom; CA 86, 89640.



- /165/ Vedres A. - Tóth G. - Szántay Cs.: 6<sup>th</sup> Intern.  
Congress of Het. Chem. held at Tehran, 1977.
- /166/ Szántay Cs. - Vedres A. - Tóth G.: Heterocycles 6,  
1793. /1977/.
- /167/ Vedres A. - Balogh Gy. - Thuránszky K. - Szántay Cs.:  
VI<sup>th</sup> International Symposium on Medicinal Chemistry,  
held at Brighton, 1978.
- /168/ Szántay Cs. - Vedres A. - Thuránszky K.: National  
Meeting of the Amer. Chem. Soc., held at Kalmazoo  
/USA/, 1978.
- /169/ Ladányi L. - Tömpe P. - Vedres A. - Szántay Cs.:  
Euroanalysis III<sup>rd</sup> Conference, held at Dublin, 1978.
- /170/ Magyar szabadalmi bejelentés: folyamatban
- /171/ Szántay Cs. - Tóth G. - Vedres A.: XI<sup>th</sup> Intern.  
Symposium on Chem. of Natural Products, held at  
Varna, 1978.
- /172/ Szántay Cs. - Vedres A. - Balogh Gy. - Vedres M.:  
174.565 sz. magyar szabadalom.
- /173/ USA szabadalom: 3,983.122 ; CA 86,72471.
- /174/ USA szabadalom: 4,096.147 .
- /175/ Selye J.: Álomtól a felfedezésig /Egy tudós vallo-  
másai/ /Akadémiai kiadó, Budapest 1967, 359 o./

## K Ö S Z Ö N E T N Y I L V Á N I T Á S

Köszönettel tartozom Szántay Csaba akadémikusnak aspiránsvezetőmnek, hogy a hosszúra nyulott aspiráns-ságom tartamára tanítványának fogadott. Megismerhettem nagyszerű egyéniségét, amely mély nyomot hagyott bennem és tevékenységemben. Megtanított szakmánkban a legfontosabbra: a célratörő, modern szerveskémi gondolkodásra, de a legapróbb részleteknél is segítségemre volt. Lehetővé tette számomra, hogy bekapcsolódhassak a vezetése alatt álló tanszék szellemi életébe. Köszönöm a tanszéki kollégák megkülönböztető figyelmét, segítő tanácsaikat. Hálával tartozom két belső bírálómnak Honti Katalin és Kalaus György kandidátusoknak, nehéz és számomra nagyon sokat jelentő munkájukért.

Munkahelyemen az EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár vezetősége támogatott célkitűzéseim megvalósításában, ezért mindenkori főnökömnek, Rákóczi József kandidátusnak mondok köszönetet.

Ezután következzenek azok, akik munkatársaim voltak. Áldozatkész, pontos munkájukért köszönetemet fejezem ki.

A preperatív munkában való részvételért Balogh Gyula, Mester Tamás vegyészeknek és Horváth Judit, Tikk István, Vedresné Kozma Mária vegyésztechnikusoknak, Domán Imre, Nagy Andrásné, Petőcz Csilla, Rakonczai Andrásné, Reiser Jánosné, Szeli Jenő és Vajnerné Rác Veronika vegyésztechnikusoknak.

Az analitikai munkát az EGYT-ben Simonyi István kandidátus és munkatársai végezték, akik a következők voltak: néhai Buda László, majd Ladányi László laboratórium vezető, Góra Lászlóné, Marosvári Ágnes, Mátrai Erzsébet, Medgyasszay Márton, Radó Györgyné, Sóti Ferencné,

Teknyős Veronika, Tömpe Péter, Zalavári Lászlóné.  
A külső munkatársak: Kajtár Márton, Kolonits Pál,  
Tamás József és Tóth Gábor voltak.

A farmakológiai vizsgálatokat Petőcz Lujza,  
Szporny László valamint Thuránszky Károly és munkatársai  
végezték.

Ismételten megköszönöm munkatársaim fáradozását,  
amely lehetővé tette az eredmények megszületését.

Budapest, 1979. december

A szerző



## ÖSSZEFOGLALÁS

Kiterjesztettük az emetin totálszintézisének ki-dolgozott cikloaddíciós módszert /1, 12/ úgy, hogy a dihidro-izokinolinokat 1-acil-cikloalkén származékokkal reagáltattuk. Ekkor a kiindulási cikloalkén gyűrűtagszá-mától függően 5, 6 és 7 tagu D-gyűrűt tartalmazó 3-23 8-azagona-trién-12-on származékok képződnek /164, 172/.

Részletesen vizsgáltuk ezt a cikloaddíciót. Megál-lapítottuk, hogy a folyamat csak katalizátorok jelen-létében játszódik le. A savkatalízis sajátos. Növelve a sav mennyiségét a reakciósebesség kezdetben nő, majd a dihidro-izokinolinhoz szükséges ekvivalens mennyiséghez közelítve csökken. Ennél több sav ismét gyorsítja a re-akciót. A víz és lug katalizáló hatása elmarad a savé-tól. Azt találtuk, hogy az aminok sói szintén elősegítik a folyamat végbementét. A kis térigényű primer-amin-sók katalizáló hatása a legnagyobb /171/.

A cikloaddíció mechanizmusát vizsgálva megállapítot-tuk, hogy esetünkben is a benzo /a/ kinolizidineknel /13/ tapasztalt reakciómenettel lehet számolni.

A reakció sztereoszelektíven játszódik le. A katali-zátor célszerű megválasztásával az izomerarány befolyá-solható.

A három királis szénatommal /C-9, C-13, C-14/ rendel-kező 8-azagonán-származékok /pl. 5 és 6 ketonok/négy diasztereoizomer racemát /normál, pseudo, allo, epiallo/ alakjában fordulnak elő. Az ilyen ketonszármazékok tér-szerkezetét az alábbi tények alapján valószínűsítettük /166/. Tanulmányozva a ketonok savban és bázisokban végbemenő átalakulásait, meghatároztuk a C-13 epimereket. Szelektív H-9 dehidrogénezéssel viszont a C-9 epimer párokat rö-g-zítettük. Végezetül spektroszkopikus módszerekkel meg-

állapítottuk a H-9 konformációját.

Az 5 ketonokra levezetett térszerkezeteket összevetéssel is ellenőriztük. Előállítottuk belőlük a megfelelő szénhidrogéneket, melyeknek konfigurációit mások /102 / már meghatározták.

Az 5 és a D-homo 6 ketonizomerek együtt a lehetséges négyféle konfigurációt megjelenítik. Rámutattunk a D-gyűrű tagszámától függő termodinamikai okokra, amelyek egy homológon belül bizonyos konfigurációju izomerek hiányát okozzák.

A továbbiakban tanulmányoztuk a térszerkezet és a reakciókészség jelentősebb összefüggéseit. Feltártuk a bázicitás és a térszerkezet kapcsolatát a kvaternerezési reakciók jellegzetességeit. Részletesen vizsgáltuk az oximképzést. Megállapítottuk, hogy a reakciókörülményektől és a kiindulási keton konfigurációjától függően az E- és Z-oxim izomerek szelektíven keletkeznek. Ez utóbbiak térszerkezetét pmr-spektroszkópiával határoztuk meg.

Tanulmányoztuk még a ketonok alkohollá történő redukcióját is. Rámutattunk a különféle redukciós módszereknél tapasztalt eltérő szelektivitás okaira, a térszerkezet és reakciómechanizmus szerepére. A hidroxilcsoport térállását acilezési és oxidációs reakciók sebességéből valamint pmr adatokból állapítottuk meg. Mint az oximoknál itt is találoztunk az epiallo konfigurációra jellemző sajátos konformáció váltással. A származékoknál feltárt sztereokémiai összefüggések önmagukban is bizonyító erővel rendelkeznek a vegyületek térszerkezetét illetően.

Az általunk szintetizált 8-azagonán-származékok értékes, térszerkezet-függő farmakológiai hatásokat mutatnak /167/. Kiemelendő a normál vázas 33 oxim digitalloid és a 34 epiallo-E-oxim nyugtató hatása. Ez utóbbi humán kipróbálása folyamatban van.